ÜBER REAKTIONEN VON CHROMONEN UND FUROCHROMONEN MIT FORMALDEHYD UND SEKUNDÄREN AMINEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursula Schmidt
aus Berlin

Berlin 1970

ÜBER REAKTIONEN VON CHROMONEN UND FUROCHROMONEN MIT FORMALDEHYD UND SEKUNDÄREN AMINEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ursula Schmidt

aus Berlin

Berlin 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Als Dissertation angenommen am: 11. FEB. 1970
Tag der mündlichen Prüfung : 12. MAI 1970
Tag der Promotion : 10. JULI 1970

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden
Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Schenck

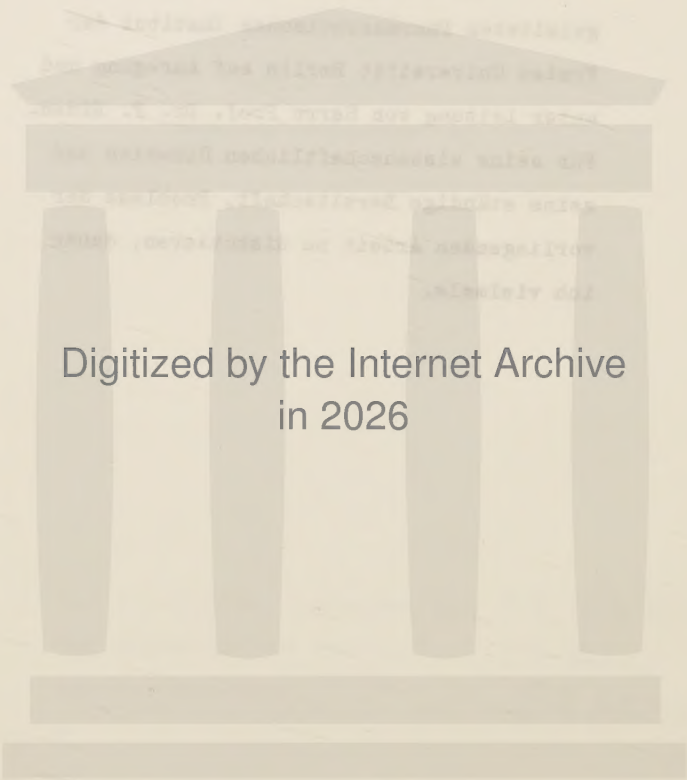
Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von

Herrn Prof. Dr. F.Eiden

geleiteten Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden. Für seine wissenschaftlichen Hinweise und seine ständige Bereitschaft, Probleme der vorliegenden Arbeit zu diskutieren, danke ich vielmals.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546516_0056

Theoretischer Teil

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Theoretischer Teil		
1.	Einleitung und Problemstellung	7
2.	Umsetzungen von Chromonen und Furochromonen mit Formaldehyd und sekundären Aminen	21
3.	Umsetzungen von 2-Methylthiochromon mit Formaldehyd und sekundären Aminen	42
4.	Umsetzungen von 2-Methyl-4-chinolon mit Formaldehyd und sekundären Aminen	45
5.	Umsetzungen von 2- und 3- substituierten Chromonen mit Aldehyden und sekundären Aminen	48
6.	Hydrierungen	49
7.	Massenspektren	60
8.	Kernresonanzspektren	70
9.	Zusammenfassung	79
Praktischer Teil		
	Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	83
	Beschreibungen der Versuche	88

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. In der Natur vorkommende Furochromone wie Khellin und Visnagin werden aus den Früchten von Ammi visnaga L., einer Umbellifere isoliert. Der Name Khellin geht auf Mustafa (1879) und Malosse (1881) zurück[1], die als erste einen kristallinen Wirkstoff isolierten und diesen nach dem arabischen Namen der Ammi visnaga "Khella" als Khellin bezeichneten. Schon im Altertum wurde es als Spasmolytikum für den Bereich der ableitenden Harnwege beschrieben, aber erst in den letzten 35 Jahren ist die Kenntnis der Chemie und Pharmakologie des Khellins erweitert worden. Tierversuche haben gezeigt[2], daß Khellin spezifisch koronardilatorisch wirkt. Die dabei beobachtete geringe Toxizität, die langanhaltende Wirkung und das Fehlen von Nebenwirkungen, insbesondere auf den Kreislauf, veranlaßten Anrep und Mitarbeiter[3] 1946 Khellin klinisch bei Angina pektoris und Bronchialasthma anzuwenden. Khellin hat außerdem eine antispasmodische Wirkung auf die glatte Muskulatur. Damit war ein großes Anwendungsgebiet vorgezeichnet. Zahlreiche Variationen am Furochromonring[4] und Khellingerüst führten nur zu weniger wirksamen Substanzen[5]. Dagegen zeigten verschiedene synthe-

---

1) K. Uhlenbroock, K. Mulli und O. Schmied, Arzneimittel-Forsch. 3, 130 (1950)
2) W. Kern, Pharmaz. Ztg. 89, 275 (1951)
3) G.V. Anrep, G.S. Barsoum, R. Kenawy und G. Misrahy, Brit. Heart J. 8, 171 (1946)
4) G. Illing, Arzneimittel-Forsch. 7, 497 (1957)
5) A. Schönberg und A. Sina, J. Amer. chem. Soc. 72, 1611 (1950)

tische Chromonderivate eine bessere spasmolytische Wirkung als Khellin. Während das unsubstituierte Chromon unwirksam war, zeigte das 2-Methylderivat bereits eine kleine spasmolytische Wirksamkeit. Bei Substitution des Chromonringes durch Methoxylgruppen in 5- und 8-Stellung oder einer Isopropylgruppe in 7-Stellung wurde eine wesentliche Wirkungssteigerung erzielt[6,7]. Ein Austausch der Methylgruppe in 2-Stellung gegen Hydroxymethyl-, Aethyl- oder Carboxylgruppen führte zu einem Wirkungsverlust; dagegen brachte der Austausch gegen eine veresterte Carboxylgruppe, 2-Furyl-, 3-Pyridyl-, 4-Aminophenyl- oder Phenylreste eine Steigerung, insbesondere der koronardilatorischen Wirkung, verbunden mit einer schwachen analgetischen Wirksamkeit der stickstoffhaltigen Derivate. Thiochromone und Chromane entsprechen in ihrem pharmakologischen Verhalten den analog substituierten Chromonen[8].

1.2. 1930 haben Fantl und Salem[9] eine mit dem Namen Khellin bezeichnete Verbindung beschrieben, die sie aus Ammi visnaga isolierten. Sie stellten die richtige Summenformel auf, glaubten jedoch es würde sich um ein Cumarinderivat handeln. Etwas später hat Samann[10] die gleiche Droge unter-

---

6) Koninklijke, Ind. Maatschappij, Holl. Pat. Nr. 70, 267 u. 70, 268
7) J. Schmutz, A. Hirt, F. Kunzle, E. Eichenberger und H. Lanener, Helv. chim. Acta 36, 620 (1953)
8) G. Jongebreur, Pharmac. Weekbl. 86, 661 (1951)
9) P. Fantl und S.I. Salem, Biochem.Z. 226, 166 (1930)
10) K. Samaan, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. 4, 14 (1931)

sucht und neben verschiedenen anderen Stoffen eine Substanz mit einem Schmelzpunkt von 153° erhalten, der er den Namen Visammin gab. Die analytischen Daten der beiden Substanzen stimmten überein, so daß man annehmen konnte, daß in beiden Fällen die gleiche Verbindung vorlag. 1936 haben Späth und Gruber[11] die Konstitutionsformel des Khellins festgelegt und diesen Körper chemisch als Furochromon identifiziert.

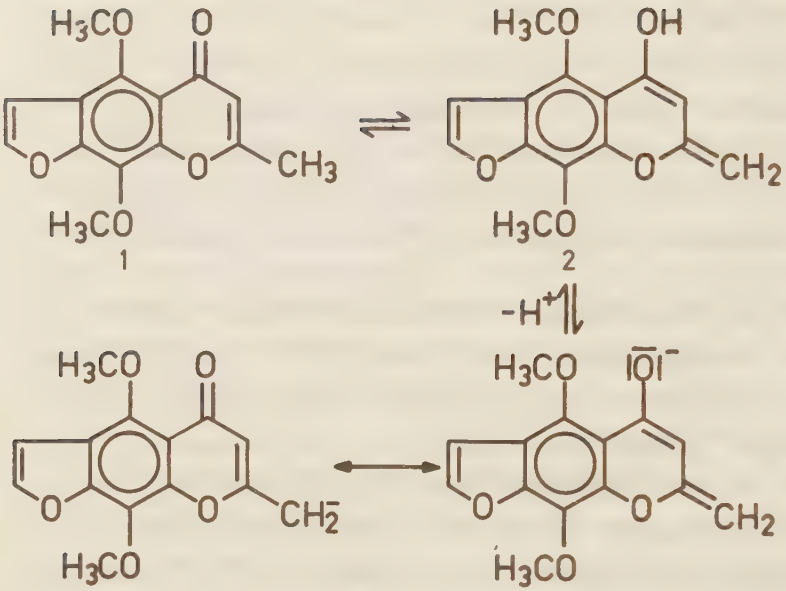
1949 gelang Clark und Robertson[12] aufgrund der Vorarbeiten von Späth und Gruber die Totalsynthese von Khellin aus 2,5-Dimethoxyresorcinol. Später wurden weitere Synthesemethoden angegeben[13-16]

Die Untersuchung der Reaktionen am Khellinmolekül (1) (= Visammin oder 5,8-Dimethoxy-2-methylfuro(3',2',6,7) chromon) sind in einer Reihe von Publikationen beschrieben worden.

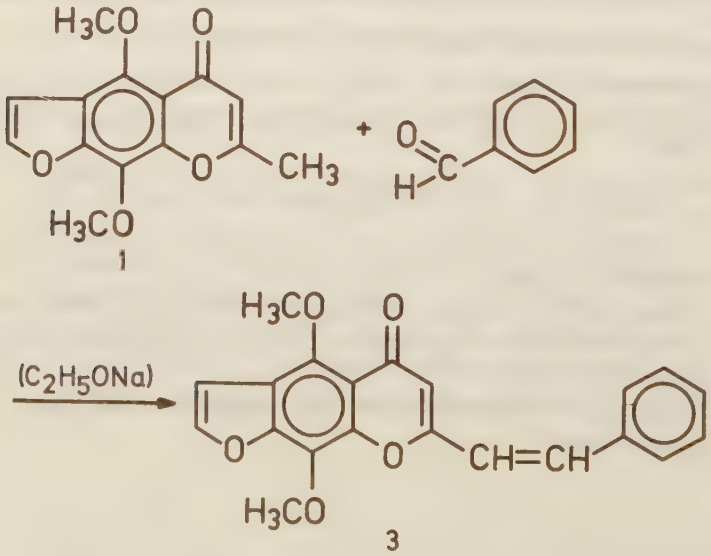
Khellin und 2-Methylchromon, welches analoge Reaktionen gibt, können als vinyloge Acetophenone betrachtet werden. Die Acidität der Methylgruppe in 2-Stellung kann durch Bildung eines mesomeren Anions erklärt werden.

---

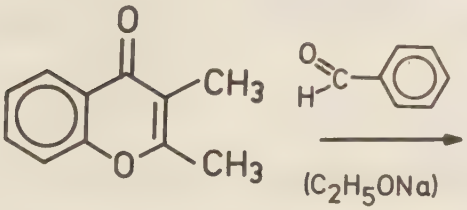
11) E. Späth und W. Gruber, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 106 (1938)
12) J.R. Clark und A. Robertson, J. chem. Soc. (London) 302 (1949)
13) R.A. Baxter, G.R. Ramage und J.A. Timson, J. chem. Soc. (London) 30 (1949)
14) O. Dann und G. Illing, Liebigs Ann. Chem. 605, 146 (1957)
15) V.V.S. Murti und T.R. Seshardi, Proc. Indian Acad. Sci. 30A, 107 (1949)
16) R. Aneja, S.K. Mukerjee und T.A. Seshardi, Chem. Ber. 93, 297 (1960)



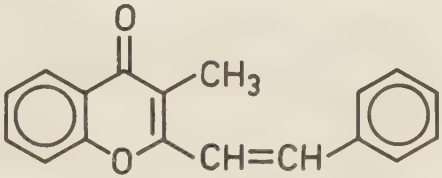
Eine Bestätigung für die Reaktionsfähigkeit dieser Methylgruppe wurde in der Kondensation mit aromatischen Aldehyden zu 2-Styrylderivaten 3[5] gefunden.



In gleicher Weise reagieren 2-Methylchromone, auch bei Substitution der 3-Stellung durch eine weitere Methylgruppe[17].



4

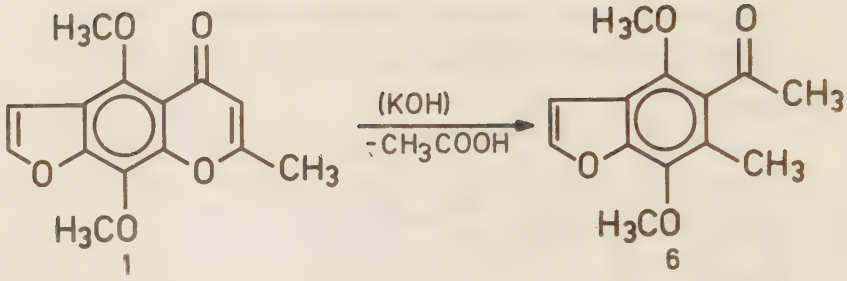


5

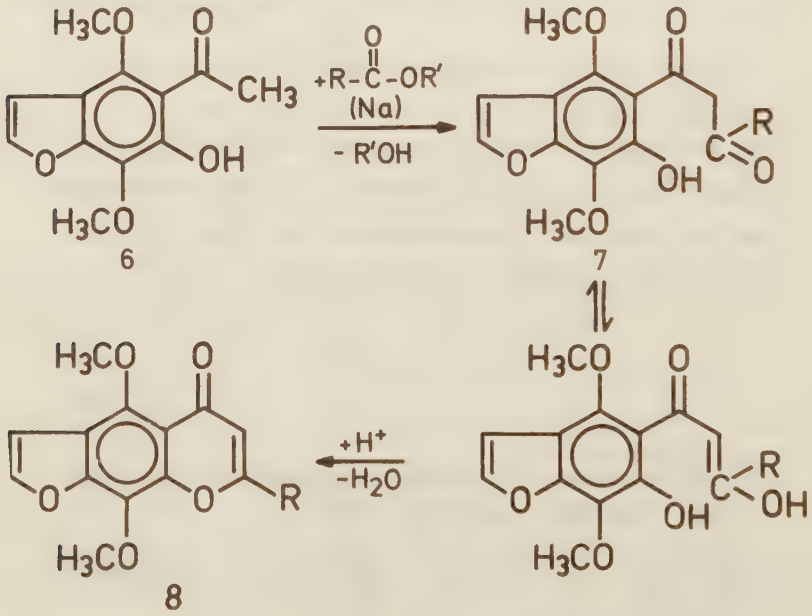
Die Spaltung von Khellin mit Alkali zu Khellinon(6)[5], einem o-Hydroxyacetophenonderivat und Essigsäure bewies das Vorliegen der Chromonstruktur. Bei einem Cumarinderivat hätte Aceton abspalten müssen.

---

17) J.M. Heilbron, H. Barnes und R.A. Morton, J. chem. Soc. (London) 123, 2559 (1923)



Wenn man das Khellinon(6) mit Äthylacetat umsetzt, entsteht als Zwischenprodukt eine ß-Dicarbonylverbindung 7, die mit Säure zu Khellin (1) zyklisiert wird. Bei der Reaktion mit anderen Carbonsäurederivaten gelangt man zu den verschiedensten Furochromonderivaten mit neuen Substituenten in 2-Stellung[5].



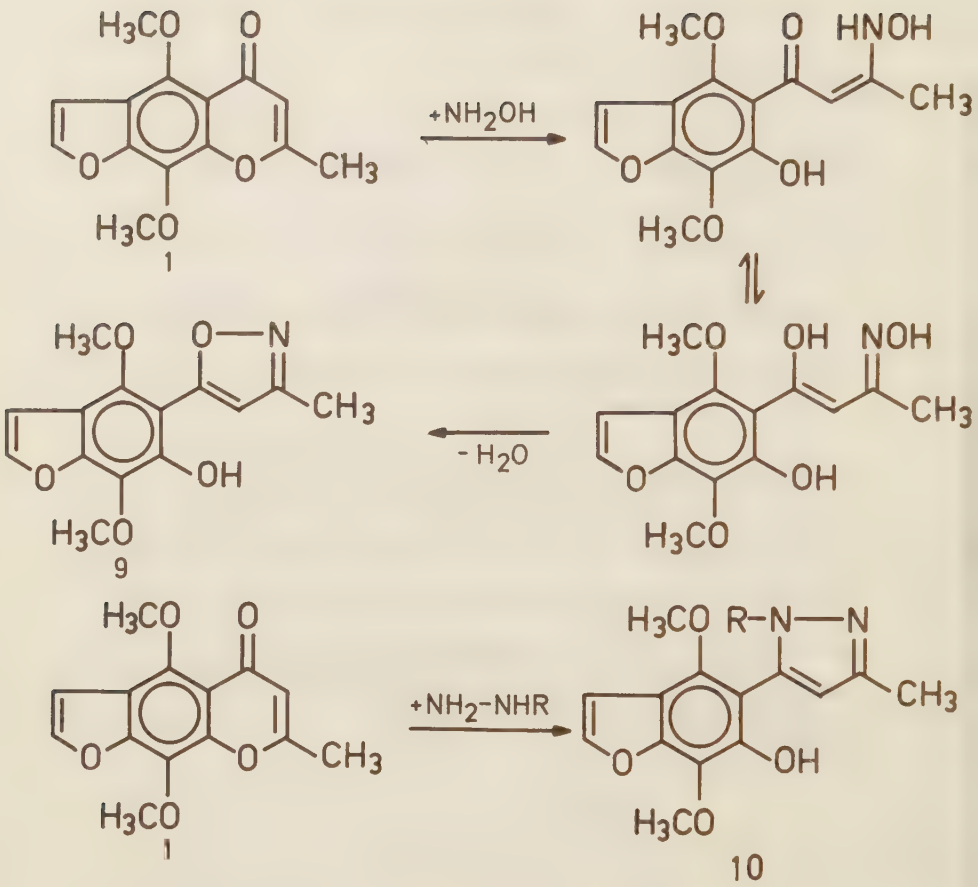
Ester	Furochromonderivat	R
Ameisensäure-äthylester	Norkhellin	H
Äthylacetat	Khellin	CH_3
Propionsäure-äthylester	2-Äthyl-norkhellin	C_2H_5
Benzoesäure-äthylester	Flavon oder 2-Phenylnorkhellin	C_6H_5
Oxalsäure-diäthylester	2-Carbonsäureäthyl-ester des Norkhellins	$COOC_2H_5$

Tabelle 1: Kondensationsprodukte von Khellinon mit einigen Estern.

Die entsprechenden Chromone erhält man nach der gleichen Methode, indem man vom o-Hydroxyacetophenon ausgeht. Bei der Umsetzung des Khellins mit Hydroxylamin bzw. mit Hydrazin[18] und seinen Derivaten entstehen nicht die zu erwartenden Oxime bzw. Hydrazone, sondern unter Öffnung des γ-Pyronringes bilden sich Isoxazol-(9) und Pyrazol-derivate (10).

---

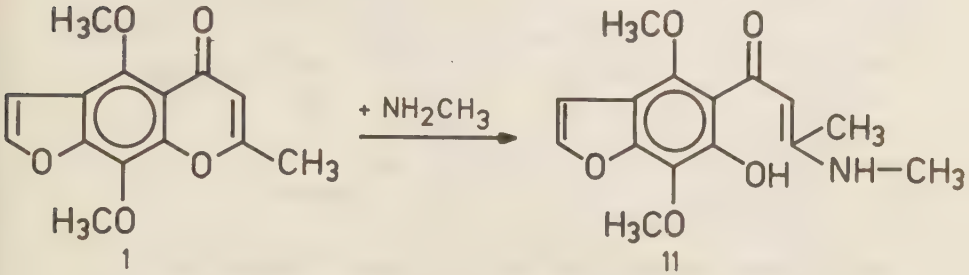
18) A. Schönberg und M.M. Sidky, J. Amer. chem. Soc. 75, 5128 (1953)



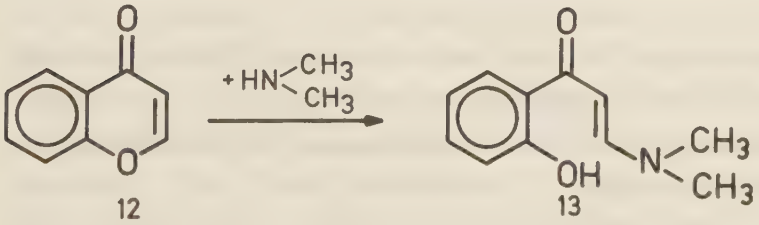
Bei der Umsetzung von Khellin mit primären aliphatischen Aminen[19] erfolgt ebenfalls eine Öffnung des γ-Pyronringes. Dabei bilden sich Verbindungen vom 6-Hydroxy-4,7-dimeth-

19) C. Musante und A. Stener, Gazz. chim. ital. 86, 297 (1956)

oxycumarontyp (11). Sekundäre Amine reagieren zwar nicht mit Khellin selbst, aber mit in 2-Stellung unsubstituierten Chromonen[20] und Furochromonen.



1 11



12 13

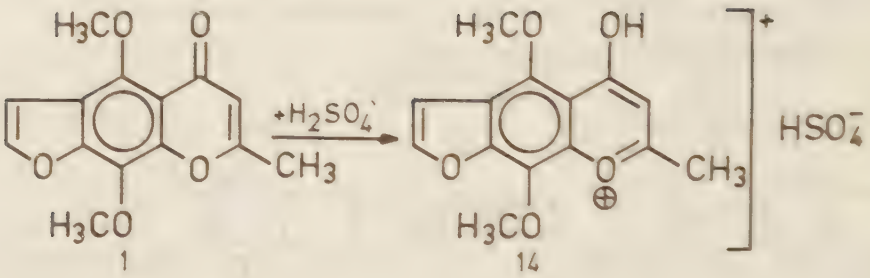
Mit trockener Salzsäure entstehen aus dem fast farblosen Khellin gelbe, mit Perchlorsäure orangefarbene und mit konzentrierter Schwefelsäure orangerote Kristalle. Die Farbänderung ist durch Bildung von Oxoniumsalzen (14) zu erklären[5,21]. Aus 14 gewinnt man - wie ich nachprüfte - Khellin wieder zurück, indem man das Oxoniumsalz in Wasser

---

20) J.M. Lockhart und E.M. Tanner, J. chem. Soc. (London) 3610, (1965)

21) R. Moubasher und M.Z. Barakat, J. Amer. chem. Soc. 72, 2807 (1950)

löst. 1 fällt aus.



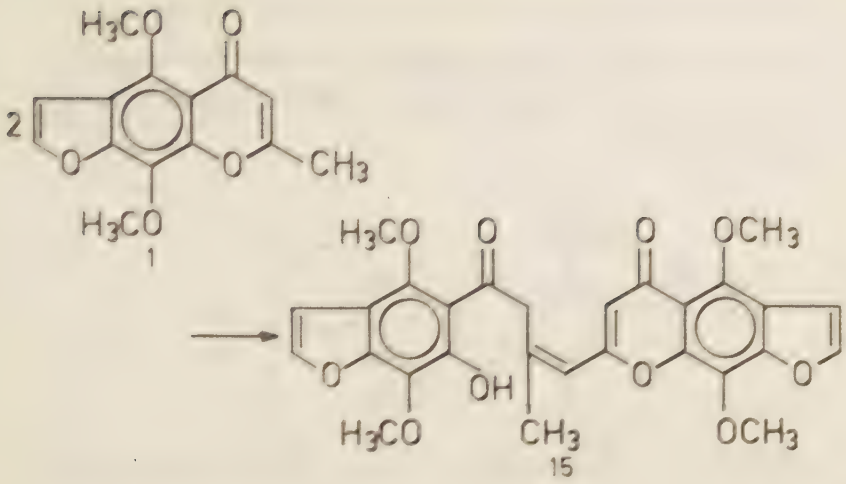
1 14

Furochromone, Chromone und auch einfache γ-Pyrone, die eine Methylgruppe in 2-Stellung haben, geben eine rotviolette Färbung mit Kaliumhydroxyd[22]. Ansäuern mit Essigsäure ergibt einen Farbumschlag nach gelb. Diese Umsetzung ist reversibel. Sitky und Mahran[23] gelang es, den gelben Farbstoff zu isolieren und als Dimeres des Khellins (15) zu identifizieren.

---

22) I.R. Fahmy, N. Badran und M.F. Messeid, J. Pharmacy Pharmacol. 1, 529, 535 (1949)

23) M.M. Sitky und M.M. Mahran, J. org. Chemistry 27 4112 (1962)



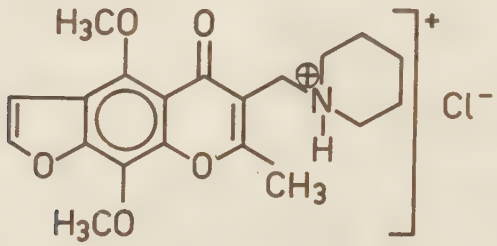
Diese Farbreaktion kann zum Nachweis dieser Substanzklasse benutzt werden, denn in 2-Stellung unsubstituierte Chromone und Furochromone sowie Flavone geben diese Reaktion nicht. Derivate mit Äthyl- bzw. Propylgruppe in 2-Stellung bilden eine rotbraune Farbe, jedoch mit abgeschwächter Intensität.

1.3. Da die pharmazeutische Anwendung des Khellins durch eine geringe Wasserlöslichkeit erschwert wird, wurde versucht, wasserlöslichere Derivate herzustellen. Diesen Ziel wurde von E. Reichert[24] durch Umsetzen von Khellin mit Formaldehyd und den Hydrochloriden sekundärer Amine erreicht. Reichert glaubte, auf diese Weise das Salz der

---

24) E. Reichert, Arch. Pharmaz. 294, 111 (1960),

Mannich-Base des Khellins erhalten zu haben und gab dem mit Piperidinhydrochlorid erhaltenen Produkt den Namen 3-Piperidinomethylkhellin, entsprechend der Summenformel $C_{20}H_{24}NO_5Cl$ (16).



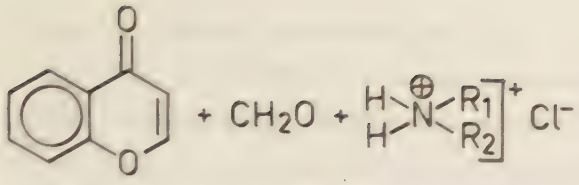
16

Es müssen jedoch Zweifel an der Richtigkeit dieser Formel auftreten, weil die erhaltenen Kristalle eine gelbe Farbe aufweisen, während Khellin eine farblose oder nur ganz schwach gelbliche Substanz ist. Durch die Einführung einer Aminomethylgruppe in 1 ist aber eine Farbvertiefung nicht zu erwarten.

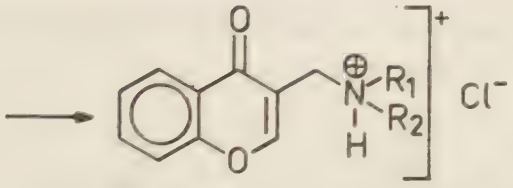
Zwar setzen sich - wie ich nachprüfte und bestätigen kann - unsubstituierte Chromone mit Formaldehyd und sekundären Aminen leicht zu 3-Aminomethylderivaten (17)[25] um, aber aus in 2- oder 3- bzw. 2- und 3-Stellung substituierten Chromonen, die schon mehrfach als C-H-acide Komponenten in die Mannich-Reaktion eingesetzt wurden, haben sich noch nie Mannich-Basen isolieren lassen.

---

25) P.F. Wiley, J. Amer. chem. Soc. 74, 4326 (1952)

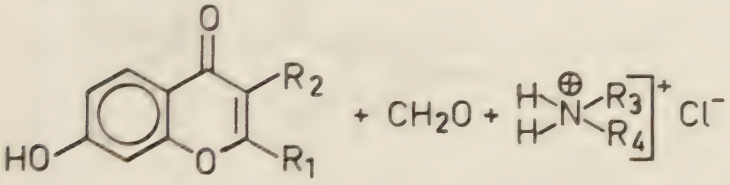


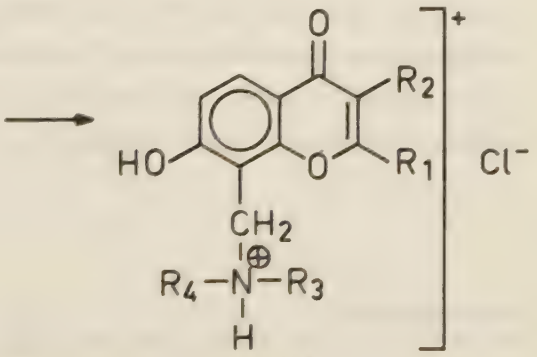
12



17

Eine Ausnahme bilden substituierte Chromone, die am Benzolring eine Hydroxylfunktion tragen und nur kernsubstituierte Mannich-Basen (19)[26] bilden.

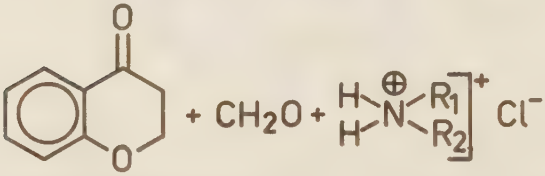




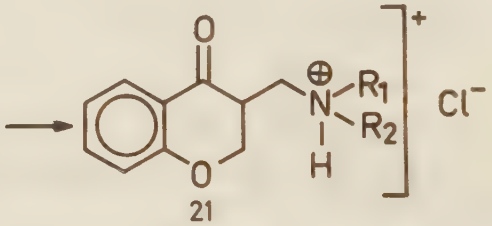
19

26) P. Lare und L. Verlicchi, Ann. Chimica 50, 1273 (1960)

Wiley[27] hat nun bei 2-substituierten und unsubstituierten Chromanonen Mannich-Reaktionen durchgeführt. Er fand, daß sich bei unsubstituierten Chromanonen Mannich-Basen, nämlich 3-Dialkylaminomethyl-4-chromanone (21), in guten Ausbeuten bilden; bei 2-substituierten Chromanonen jedoch entstehen die entsprechenden Kondensationsprodukte nur in geringer Menge.



20

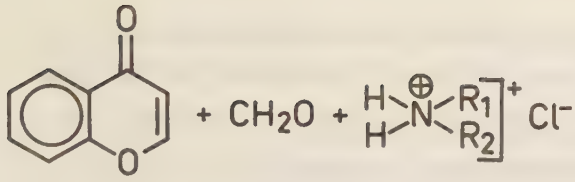


21

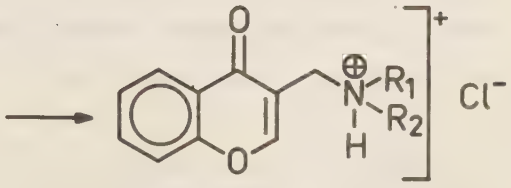
Allerdings hatte Reichert Khellin unter speziellen Reaktionsbedingungen mit Formaldehyd und Piperidin umgesetzt. Aufgrund dieser Befunde wurde die Strukturformel des von Reichert erhaltenen Produktes von mir überprüft.

---

27) P.F. Wiley, J. Amer. chem. Soc. 73, 4205 (1951)

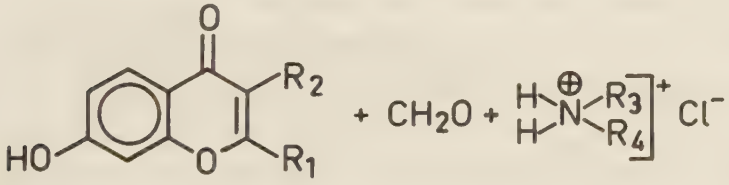


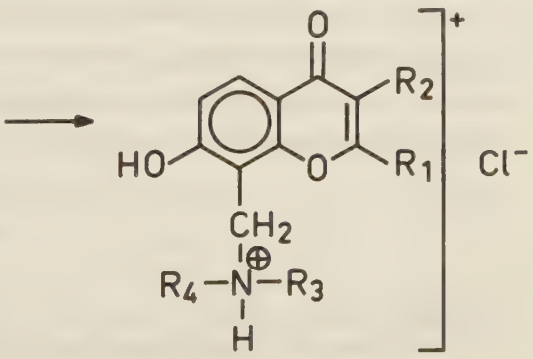
12



17

Eine Ausnahme bilden substituierte Chromone, die am Benzolring eine Hydroxylfunktion tragen und nur kernsubstituierte Mannich-Basen (19)[26] bilden.

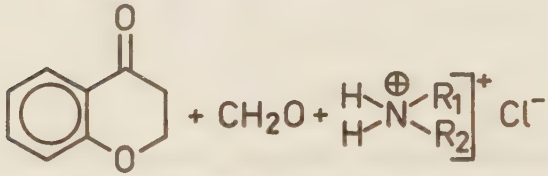




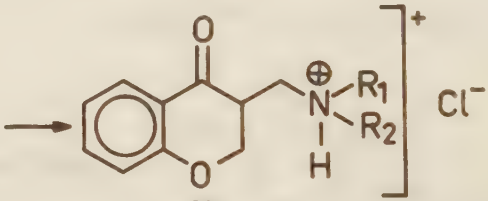
19

26) P. Dare und L. Verlicchi, Ann. Chimica 50, 1273 (1960)

Wiley[27] hat nun bei 2-substituierten und unsubstituierten Chromanonen Mannich-Reaktionen durchgeführt. Er fand, daß sich bei unsubstituierten Chromanonen Mannich-Basen, nämlich 3-Dialkylaminomethyl-4-chromanone (21), in guten Ausbeuten bilden; bei 2-substituierten Chromanonen jedoch entstehen die entsprechenden Kondensationsprodukte nur in geringer Menge.



20



21

Allerdings hatte Reichert Khellin unter speziellen Reaktionsbedingungen mit Formaldehyd und Piperidin umgesetzt. Aufgrund dieser Befunde wurde die Strukturformel des von Reichert erhaltenen Produktes von mir überprüft.

---

27) P.F. Wiley, J. Amer. chem. Soc. 73, 4205 (1951)

2. Umsetzungen von Chromonen und Furochromonen mit Formaldehyd und sekundären Aminen

2.1. Darstellung und Charakterisierung des aus Khellin, Formaldehyd und Piperidin entstandenen Reaktionsproduktes (= KPCl, Khellinpiperidinchlorid)

Ich begann meine Untersuchungen mit dem Versuch, die Substanz 16 nach den von Reichert angegebenen Vorschriften herzustellen[24].

Dazu wurde Khellin mit Piperidinhydrochlorid und Paraformaldehyd 3 Stunden in Dioxan am Rückfluß erhitzt. Nach dem Umkristallisieren erhielt ich gelbe, in Wasser lösliche Kristalle.

Zu dem gleichen Ergebnis kommt man, wenn Khellin mit Piperidin und Paraformaldehyd in Eisessig zum Sieden erhitzt wird. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird mit Wasser und Salzsäure behandelt. Die Ausbeuten sind jedoch nach diesen beiden Verfahren schlecht.

Sie lassen sich auf mehr als das Doppelte verbessern, wenn man das bei der Reaktion entstehende Wasser aus dem Reaktionsgemisch entfernt, wiederholt Paraformaldehyd hinzusetzt und als Lösungsmittel ein Gemisch von Benzol und Nitrobenzol verwendet.*) Nachdem die Synthesemethoden von mir überprüft worden waren, kontrollierte ich die Reinheit des Reaktionsproduktes.

---

*) Ich danke der Fa. Dr. Thiemann, Lünen, Westf., für entsprechende Hinweise und Vorschriften

Es erwies sich auch unter Verwendung verschiedener Fließmittel dünnschichtchromatographisch als einheitlich.

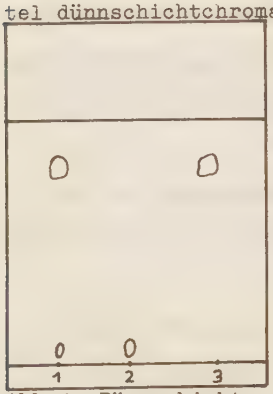


Abb.1: Dünnschichtchromatogramm

Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsproduktes aus Khellin, Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid; Fließmittel: Äthylacetat/Methyläthylketon/Eisessig/Wasser (4:4:1:1)

1. Rohprodukt
2. Gereinigtes Produkt
3. Khellin

Ich verglich nun die UV-, IR-, NMR- und Massenspektren mit denen des Ausgangsstoffes Khellin und kam zu überraschenden Ergebnissen. Nimmt man für das Reaktionsprodukt die Strukturformel 16 an, so sollte sich das UV-Spektrum von dem des Khellins nur unwesentlich unterscheiden. Die Einführung einer Aminomethylgruppe kann keine Verschiebung der Absorptionsmaxima zur Folge haben.

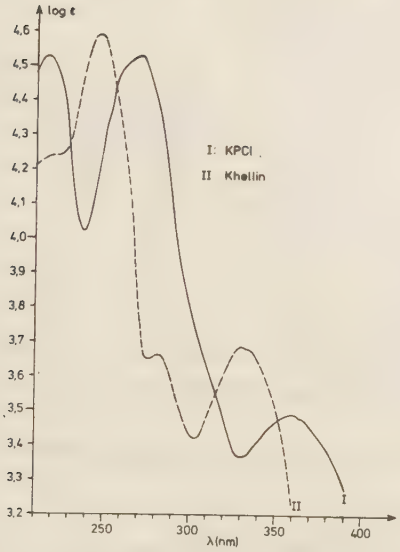


Abb.2: UV-Spektren von Khellin (1) und KPCl (16) (in Äthanol)

Während das Khellin Absorptionsmaxima bei 247, 281 und 331 nm hat, weist das KPCl Maxima bei 217, 272 und 359 nm auf. Wegen der Verschiebung des langwelligsten Maximums von 331 auf 359 nm besitzt das Reaktionsprodukt eine gelbe Farbe. Das Khellin selbst ist farblos. Die Bildung eines Oxoniumsalzes hat nicht stattgefunden, da die wässrige Lösung stabil ist und KPCl daraus zurückgewonnen werden kann. Ein Vergleich der IR-Spektren zeigt mehr oder weniger starke Veränderungen in allen Bereichen. Einestarke Absorptions-

bande bei 3400 cm^{-1} deutet auf eine Ammoniumsalzbildung hin.

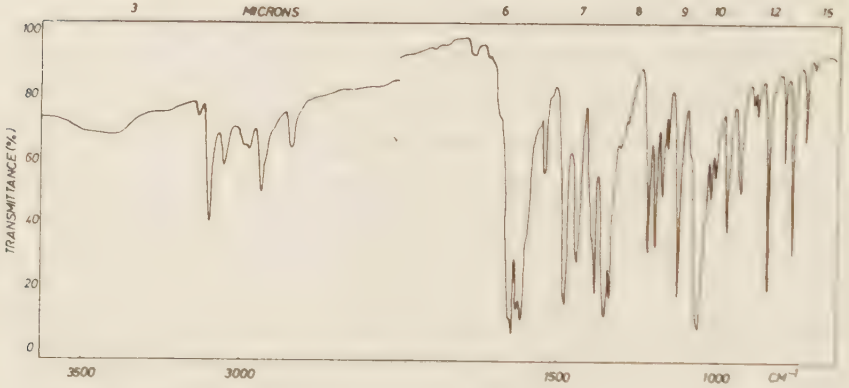


Abb.3: IR-Spektrum von Khellin (in KBr)

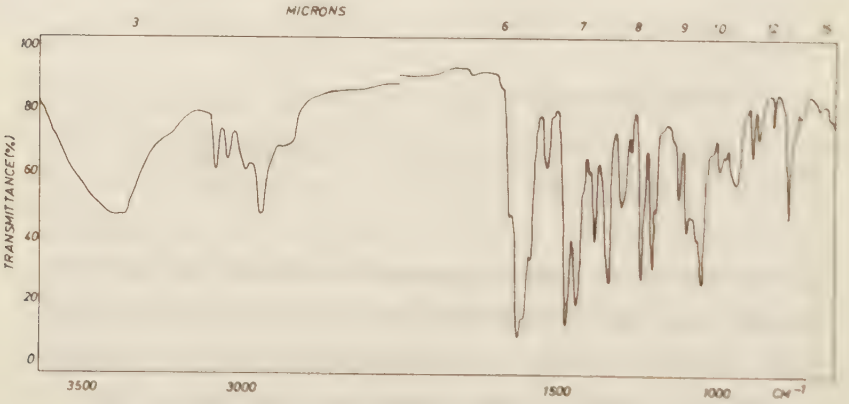


Abb.4: IR-Spektrum von KPCl (in KBr)

Auffällig ist das Fehlen der typischen Bande für quartäre Ammoniumsalze, wie sie bei Mannich-Basen zwischen 2750 und 2300 cm^{-1} auftritt.

Das Kernresonanzspektrum ist mit der von Reichert postulierten Strukturformel 16 des KPCl nicht zu vereinbaren.

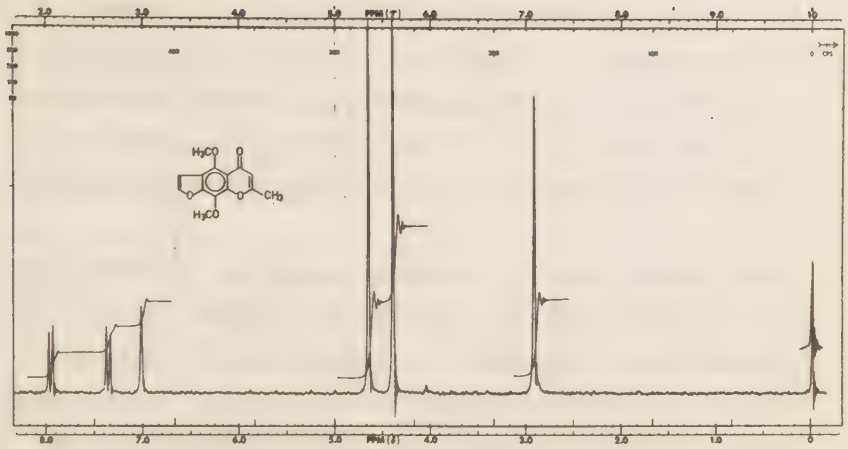


Abb.5: NMR-Spektrum von Khellin (in CF_3COOD)

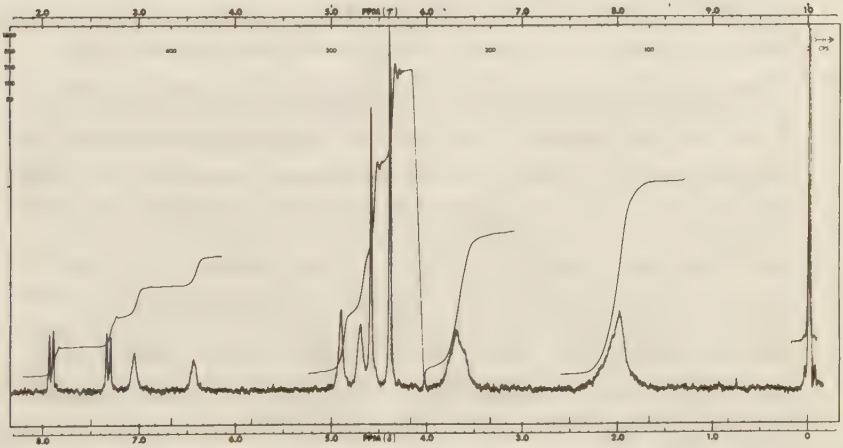


Abb.6: NMR-Spektrum von KPCl (in CF_3COOD)

Beide Kernresonanzspektren zeigen durch Signale bei 7,9 und 7,3 ppm die Furanprotonen und bei 4,6 und 4,4 ppm die Methoxylgruppen des Benzolringes an. Das Khellinspektrum zeigt bei δ = 2,91 ppm ein Singulett, das der 2-Methylgruppe entspricht; bei δ = 7,05 ppm findet man ein scharfes Singulett, das dem C_3-Proton des γ-Pyronringes zuzuordnen ist.

Beide Signale treten im Kernresonanzspektrum des KPCl nicht mehr auf. Statt dessen erscheinen hier Signale für je 2 Protonen bei δ = 4,70 und δ = 4,90 ppm; bei δ = 6,43 und δ = 7,05 ppm findet man zwei breitere Signale, die je einem Proton entsprechen. Signale für je vier Protonen bei 3,8 bis 3,5 ppm und 6 Protonen bei 2,2 bis 1,8 ppm sind dem Piperidin zuzuordnen und zeigen, daß dieses in das Reaktionsprodukt eingebaut worden ist.

Dem Spektrum nach sind also Furan- und Methoxylprotonen nicht substituiert worden. Folglich muß die Reaktion am γ-Pyronring eingesetzt haben. Eine einfache Aminomethylierung wie bei unsubstituierten Chromonen (siehe S. 18) kann nicht stattgefunden haben, da sich die Signale 3, 4, 5 und 6 mit der Formel 16 nicht erklären lassen, und das Signal für die Methylgruppe am Kohlenstoffatom 2 nicht mehr vorhanden ist. Nach der Elementaranalyse erhält man für das KPCl der Summenformel $C_{22}H_{24}NO_5Cl$ (siehe Massenspektrum S. 66).

1.	d	7,90	(J = 2)	(1)
2.	d	7,30	(J = 2)	(1)
3.	s	7,05	(breit)	(1)
4.	s	6,43	(breit)	(1)
5.	s	4,90		(2)
6.	s	4,70		(2)
7.	s	4,60		(3)
8.	s	4,40		(3)
9.	m	3,8-3,5		(4)
10.	m	2,2-1,8		(6)

Kernresonanzdaten von KPCl*)

Die bisher beschriebenen Untersuchungsergebnisse sprechen gegen eine ausschließliche Aminomethylierung in 3-Stellung am γ-Pyronring des Khellinmoleküls.

2.2. Umsetzung von 2-Methylchromon mit Formaldehyd und sekundären Aminen

Die Ausgangssubstanz zur Darstellung des KPCl, das Khellin, enthält als Grundgerüst einen Chromonring, der in 2-Stellung eine Methylgruppe trägt. Da den Spektren nach der Furanring an der Aminomethylierungsreaktion nicht beteiligt ist, sollte 2-Methylchromon in gleicher Weise mit Paraformaldehyd und sekundären Aminen bzw. ihren Hydrochloriden reagieren. Deshalb setzte ich das 2-Methylchromon nach den

*) Zeichenerklärung vgl. S. 77

auf Seite 21 beschriebenen Verfahren mit Formaldehyd und sekundären Aminen um und erhielt, wie erwartet, salzartige Verbindungen, die jedoch farblos waren und Chlor sowie Stickstoff enthielten. Die Substanzen sind ebenso wie KPCl aus absolutem Alkohol umkristallisierbar und extrem gut wasserlöslich. Die Reaktionsprodukte erwiesen sich auch unter Verwendung verschiedener Fließmittel dünnschichtchromatographisch als einheitlich.

Die Frage nach der Struktur dieser Verbindungen stellte mich jedoch vor die gleichen Probleme, die beim Rekationsprodukt des Khellins aufgetreten waren.
Die UV-, IR- und NMR-Spektren sprechen wiederum gegen die Formulierung einer einfachen Mannich-Base nach 16.
Nach der Umsetzung des 2-Methylchromons mit Paraformaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid wird nämlich im Kernresonanzspektrum des Reaktionsproduktes CDCl (= Chromondimethylaminchlorid) keine Methylgruppe mehr registriert.

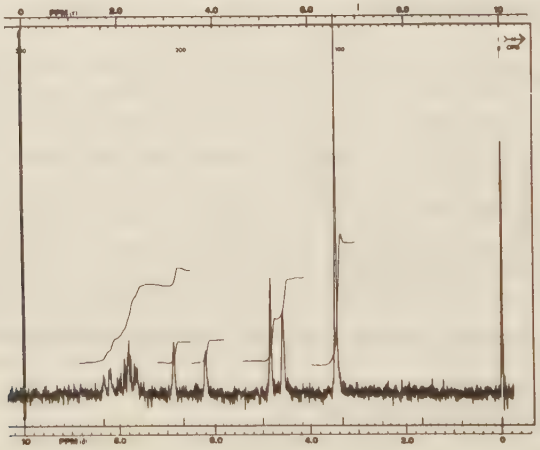


Abb.7: NMR-Spektrum des Umsetzungsproduktes aus 2-Methylchromon, Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid (in CF_3COOD)

Es erscheinen außer der Signalgruppe für die aromatischen Protonen zwischen 8,3 und 7,6 ppm und dem N-Methylgruppensignal bei 3,46 ppm verbreiterte Banden bei 6,86 und 6,20 ppm, die je einem Proton sowie bei 4,83 und 4,58 ppm, die je zwei Protonen entsprechen.

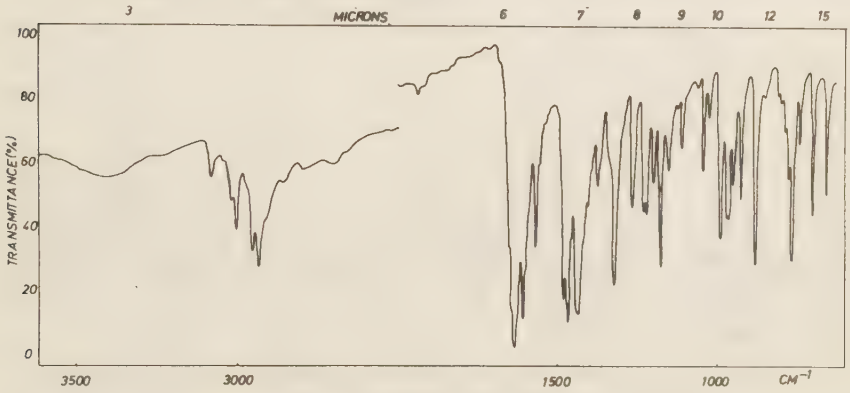


Abb.8: IR-Spektrum von CDCl (in KBr)

Auch hier fehlt im IR-Spektrum die typische tertiäre Ammoniumbande der Mannich-Basen. Charakteristisch sind eine intensive Bande bei 1650 cm^{-1} und eine breite Bande bei 3400 cm^{-1}. Letztere läßt wiederum auf Salzbildung schließen.

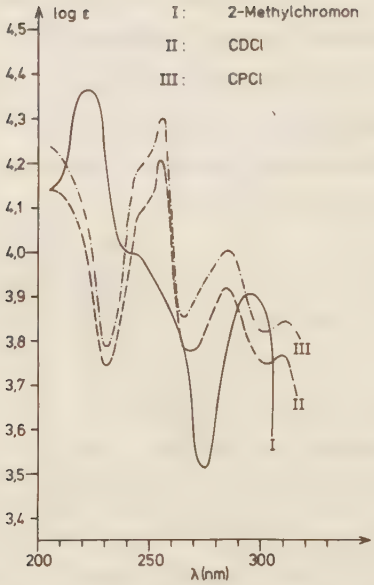


Abb.9: UV-Spektren von 2-Methylchromon und seinen Umsetzungsprodukten CDCl und CPCl (in Äthanol)

Die UV-Spektren der Reaktionsprodukte zeigen wie schon beim KPCl einen anderen Kurvenverlauf als die Ausgangsverbindung.

Die Verbindung CPCl (Chromonpiperidinchlorid) wurde bei Einsatz von Piperidinhydrochlorid als Aminkomponente erhalten.

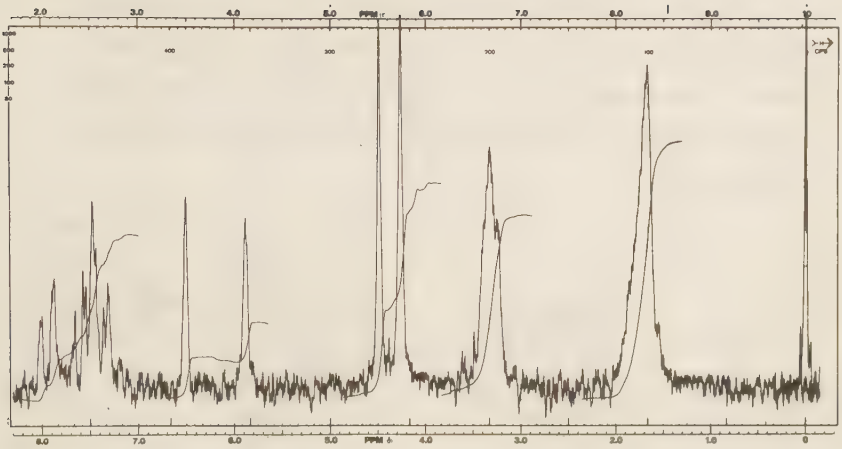


Abb.10: NMR-Spektrum von CPCl (in CF_3COOD)

Hier erscheinen die Signale für je 1 Proton bei 6,51 und 5,88 ppm und für je 2 Protonen bei 4,50 und 4,27 ppm.

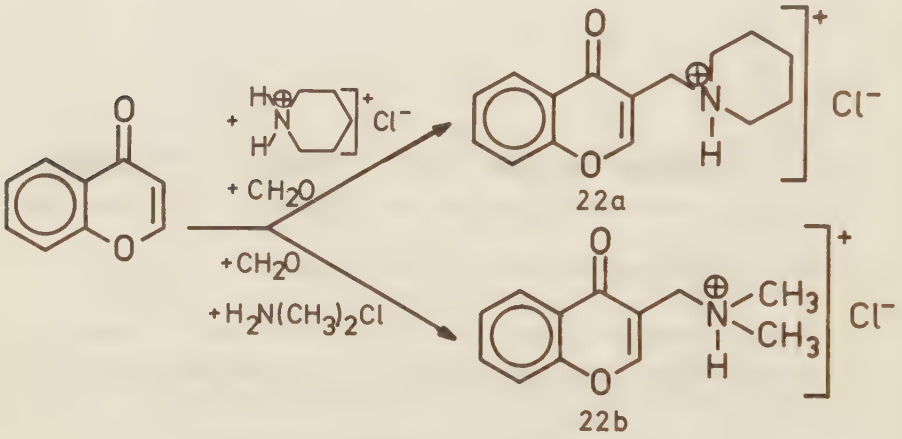
2.3. Darstellung von Mannich-Basen aus Chromon

Alle bisher geschilderten Ergebnisse und abgebildeten Spektren geben keinen exakten Aufschluß über die Struktur der entstandenen Verbindung. Es erschien mir daher wichtig, vor weiteren Untersuchungen die schon mehrfach in der Literatur beschriebenen Mannich-Basen der 2,3- unsubstituierten Chromone darzustellen und die Spektren zu vergleichen.

Das aus o-Hydroxyacetophenon und Ameisensäureäthylester darstellbare Chromon[28] wird in äquimolaren Mengen mit

28) A. Schönberg und A. Sina, J. Amer. chem. Soc. 72, 3397 (1950)

sekundärem Aminhydrochlorid und einem Überschuß an Paraformaldehyd umgesetzt. Als Lösungsmittel diente absoluter Alkohol. Als Aminkomponente benutzte ich Piperidinhydrochlorid und Dimethylaminhydrochlorid. Ich erhielt weiße, hochschmelzende, in Wasser leicht lösliche Reaktionsprodukte. Die Prüfung auf Chlor und Stickstoff fiel positiv aus.



Im UV-Spektrum zeigen die Verbindungen 22a und 22b wie erwartet den Kurvenverlauf des Ausgangsstoffes.

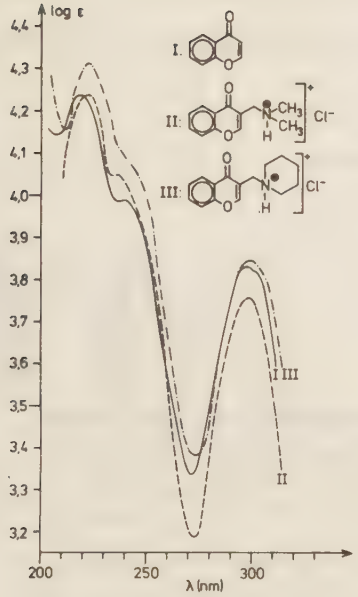


Abb. 11: UV-Spektren des Chromons (12) und der Reaktionsprodukte 22a und 22b (in Äthanol)

Erwartungsgemäß ist eine Verschiebung der Maxima nicht eingetreten.

Die IR-Spektren der Verbindungen 22a und 22b weisen eine

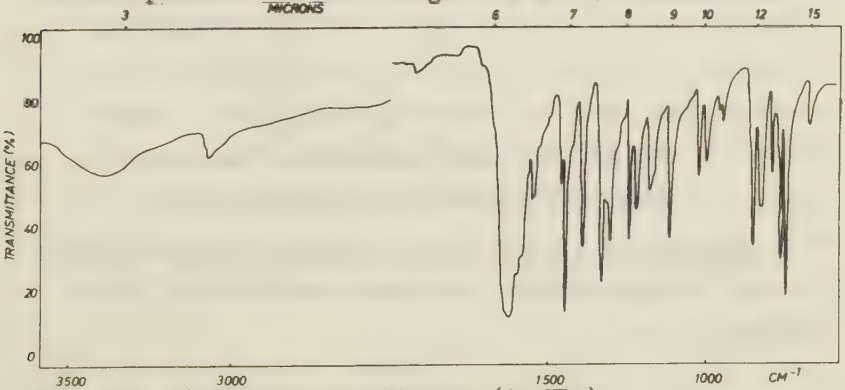


Abb. 12: IR-Spektrum von Chromon (in KBr)

Carbonylschwingung bei einer Frequenz von 1660 bzw. 1650 cm^{-1} und die für Mannich-Basen typische tertiäre Ammoniumschwingung bei 2750 bis 2300 cm^{-1} auf.

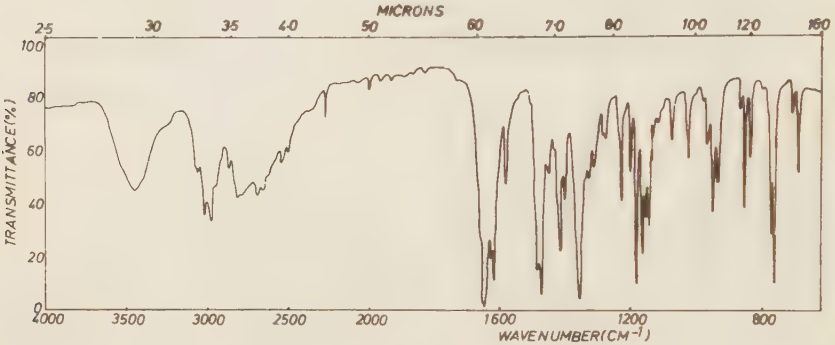


Abb.13: IR-Spektrum der Verbindung 22b (in KBr)

Den Beweis dafür, daß die Aminomethylierung des Chromons in 3-Stellung stattgefunden hat, liefert das Kernresonanzspektrum. Das scharfe Singulett bei δ = 8,63 ppm kann dem Proton am C_2-Atom des γ-Pyronringes zugeordnet werden. Beim Spektrum des Chromons (Abb.14) tritt das Signal des Protons in 2-Stellung bei δ = 8,00 ppm durch die Nachbarschaft des Protons am C_3-Atom als Dublett mit einer Aufspaltung von 6 Hz auf. Das Signal des Protons am C_3-Atom des Chromonringes bei 6,16 ppm ist nach der Umsetzung nicht mehr zu finden. Das Singulett bei δ = 4,46 ppm entspricht der Methylengruppe. Bei δ = 3,16 ppm erscheint ein Signal für die zwei N-Methylgruppen. Im Aromatenbereich tritt keine Veränderung ein.

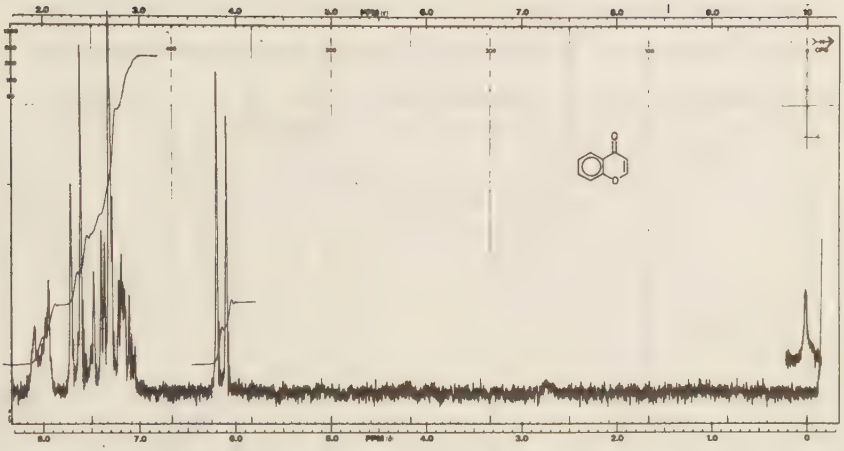


Abb.14: NMR-Spektrum des Chromons (in $CDCl_3$)

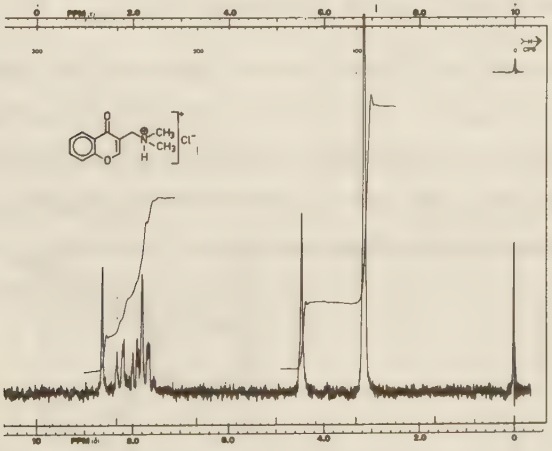


Abb.15: NMR-Spektrum der Verbindung 22b (in CF_3COOD)

Entsprechende Aussagen erhält man von der Verbindung 22a. Das Massenspektrum zeigt für 22a und 22b einen Peak höchster Masse von M^+ = 243 bzw. 203, der durch Abspaltung von Chlorwasserstoff zu erklären ist.

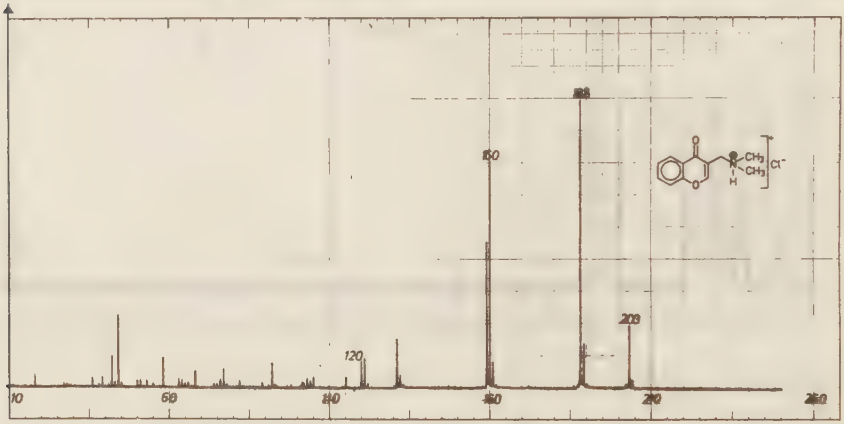
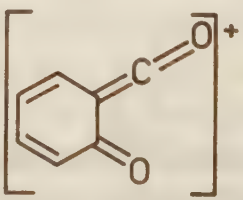
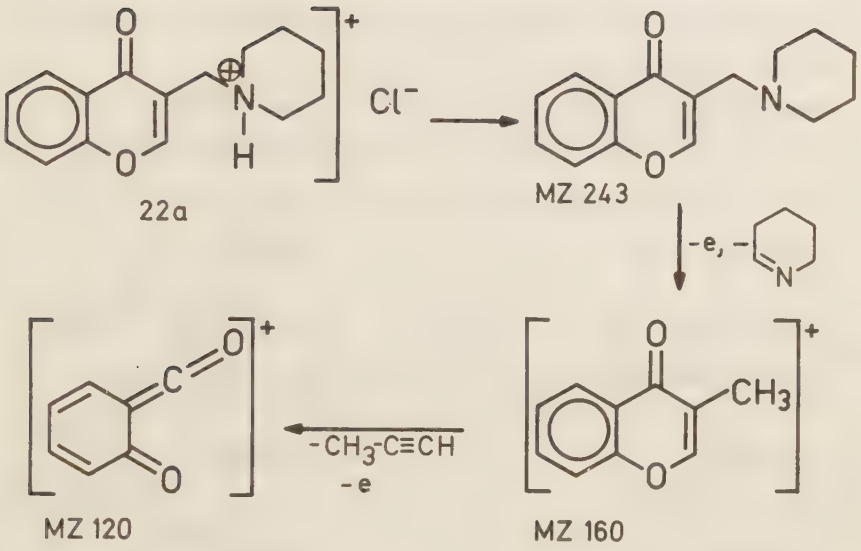


Abb.16: Massenspektrum der Verbindung 22b

Schlüsselbruchstücke sind bei beiden Spektren die Ionen mit Massenzahl 160 und 120. Das erste entsteht durch Abspaltung des Aminrestes unter Ausbildung eines in 3-Stellung substituierten Chromons; das zweite durch weitere Abspaltung von $CH_3-C\equiv CH$ unter Ausbildung von





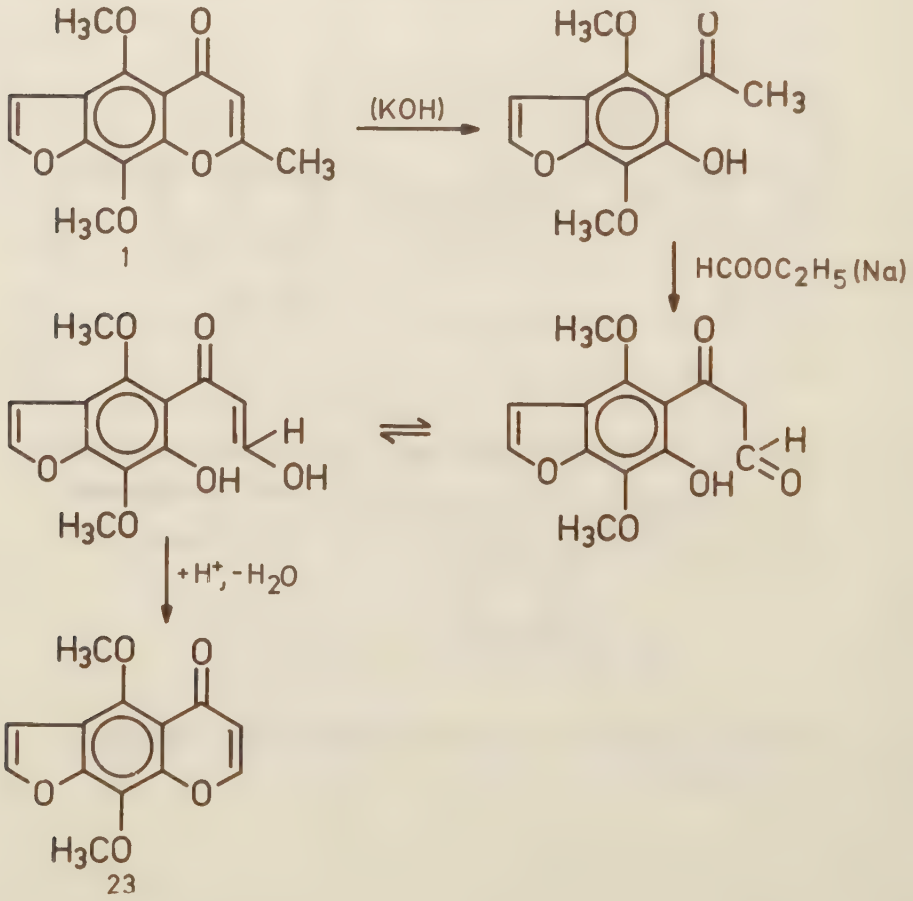
Es tritt bei diesen Verbindungen nach der Eliminierung von Amin eine charakteristische Abbaureaktion unter Spaltung des heterocyclischen Ringes im Sinne eines Dien-Zerfalls ein[29].

29) R.I. Reed und J.M. Wilson, J. chem. Soc. (London), 1963, 5949

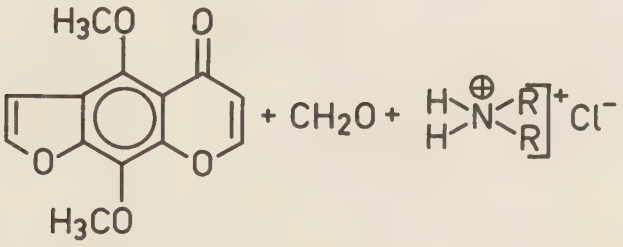
2.4. Mannich-Basen aus Norkhellin

In der gleichen Weise wie sich Chromon zu einer 3-Aminomethylverbindung umsetzen läßt, sollte auch das in 2-Stellung unsubstituierte Khellin mit Formaldehyd und sekundären Aminen zu Mannich-Basen reagieren.

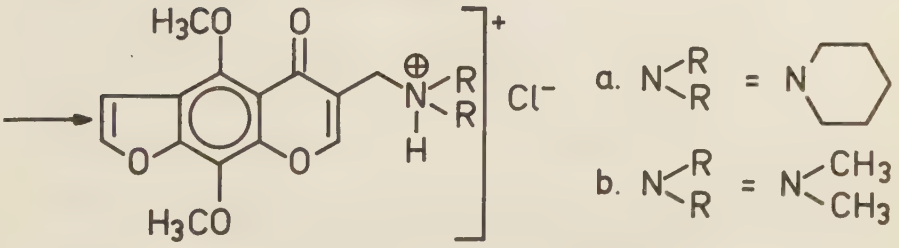
Norkhellin (23) läßt sich aus Khellin durch Hydrolyse mit Kalilauge unter Essigsäureabspaltung und anschließender erneuter Zyklisierung mit Ameisensäureäthylester darstellen[5].



Ich fand nun, daß sich Norkhellin tatsächlich unter den gleichen Bedingungen wie Chromon zu Mannich-Basen umsetzen läßt.



23



24

Die Spektren der Umsetzungsprodukte entsprechen den Formeln 24a bzw. 24b.

Kurvenverlauf und Absorptionsmaxima der UV-Spektren stimmen mit dem Norkhellin gut überein.

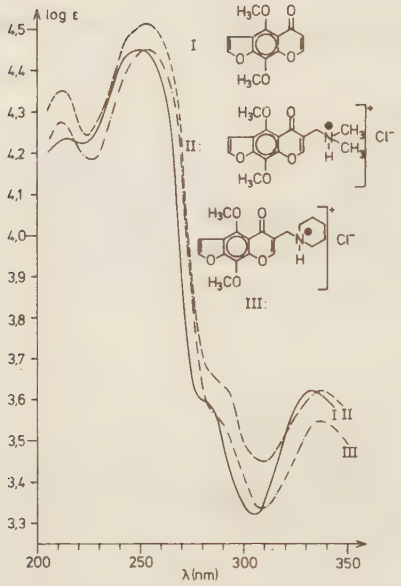


Abb.17: UV-Spektren von Norkhellin, 24a und 24b (in Äthanol)

Die IR-Spektren von 24a bzw. 24b weisen eine breite Bande zwischen 2750 und 2300 cm^{-1} auf, welche auf die geforderte tertiäre Ammoniumschwingung hindeutet. Eine starke Absorption bei 1660 cm^{-1} ist charakteristisch für die Carbonylgruppe von ungesättigten Ketonen oder 4-Pyronen.

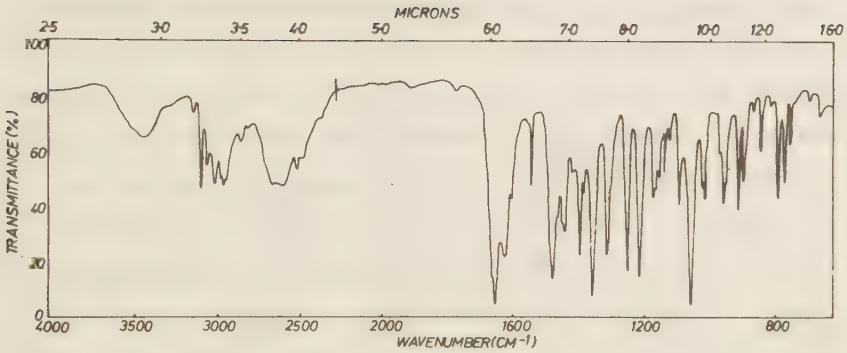


Abb.18: IR-Spektrum von 24b (in KBr)

Im NMR fehlt das Proton des Norkhellins in 3-Stellung bei δ = 7,24 ppm. Bei 3,86 und 3,73 ppm findet man die Signale der Methoxylgruppen, die von dem Methylengruppensignal bei 3,78 ppm überlagert werden. Weiterhin erscheinen Signale, die den jeweils eingesetzten Aminen zuzuordnen sind. (Dimethylaminderivat bei 2,53 und 2,46 ppm; Piperidinderivat 4 Protonen bei 4,0 - 2,7 ppm und 6 Protonen bei 2,1 - 1,7 ppm). Die Aminomethylierung des Norkhellins in 3-Stellung ist damit bestätigt.

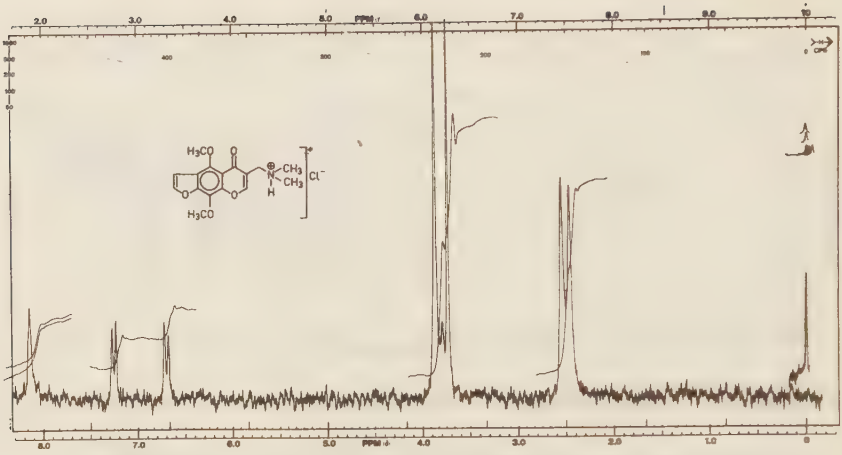


Abb.19: NMR-Spektrum von 24b (in CF_3COOD)

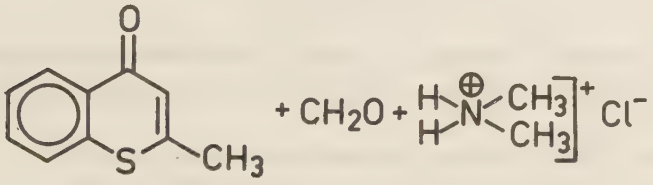
3. Umsetzung von 2-Methylthiochromon mit Formaldehyd und sekundären Aminen

Im Gegensatz zu Chromonen sind bisher keine Versuche zur Darstellung von Mannich-Basen mit Verbindungen bekannt geworden, die statt des Ringsauerstoffs im Chromonsystem ein anderes Heteroatom enthalten. Es erschien mir daher interessant, die Mannich-Reaktion bei Verbindungen, die als Schwefel- und Stickstoffanaloge des Chromons betrachtet werden können, zu prüfen.

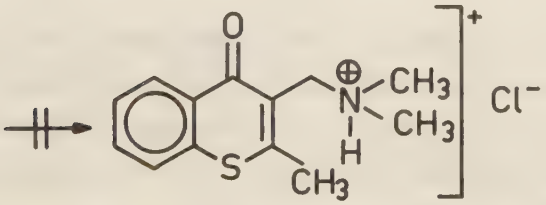
Ich stellte nach dem von F. Bossert[30] beschriebenen Verfahren 2-Methylthiochromon (25) aus Thiophenol und Acetessigester

30) F. Bossert, Liebigs Ann. Chem. 680, 40 (1964)

dar und setzte mit Paraformaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid bzw. Piperidinhydrochlorid um. Die Endprodukte waren chromatographisch einheitlich und ergaben positive Reaktionen auf Chlor, Stickstoff und Schwefel. Erwartungsgemäß reagierte 2-Methylthiochromon wie 2-Methylchromon; denn wieder konnte ich im Kernresonanzspektrum den Verlust der 2-Methylgruppe feststellen und damit die Formulierung einer einfachen Mannich-Base in 3-Stellung ausschließen.



25



Betrachtet man das NMR-Spektrum, so kann man die Signale für die aromatischen Protonen zwischen 8,2 und 7,6 ppm, die H_2O-Protonen und die N-Methylgruppen bei 3,74 ppm erkennen.

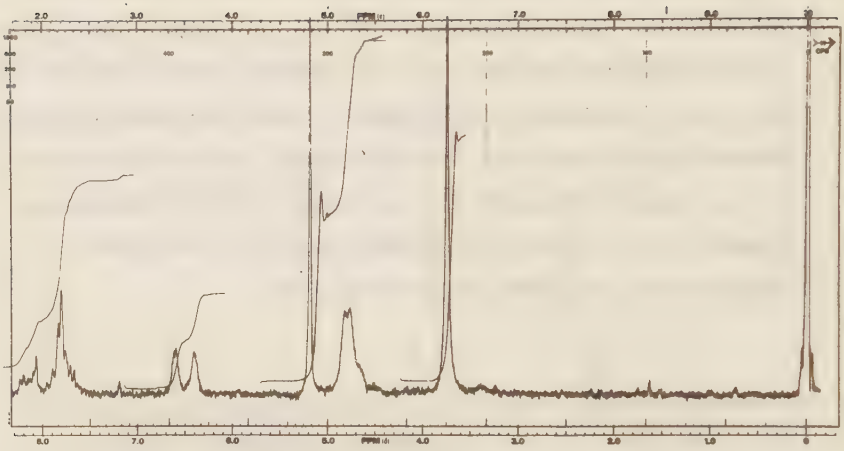


Abb.20: NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes aus 25, Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid (in D_2O und 2 Tropfen CF_3COOD)

Außerdem sieht man zwei breite Signale bei 6,6 und 6,4 ppm, die jeweils einem Proton zugeordnet werden können. Der breite Peak zwischen 4,9 und 4,6 ppm entspricht 4 Protonen (die entsprechenden Signale erscheinen beim 2-Methylchromonderivat s. Abb.7 bei 4,83 und 4,58 ppm).

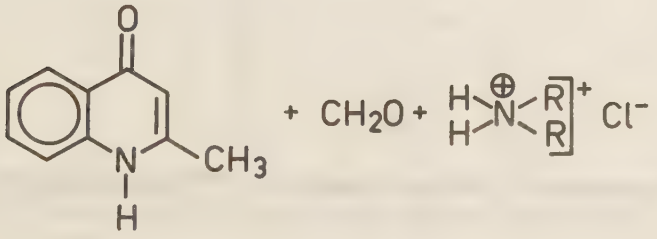
IR- und UV-Spektren ergeben keine neuen Schlußfolgerungen.

Das bei der Umsetzung mit Piperidinhydrochlorid erhaltene Endprodukt zeigt bis auf die Aminprotonen die gleichen Signale.

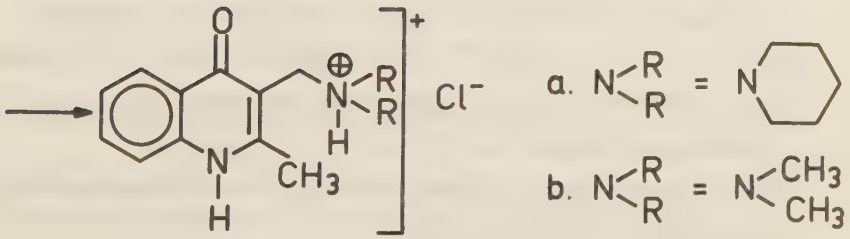
Demnach hat auch beim 2-Methylthiochromon - wie beim 2-Methylchromon - keine einfache Aminomethylierung in 3-Stellung stattgefunden.

4. Umsetzung von 2-Methyl-4-chinolon mit Formaldehyd und sekundären Aminen

Nach der schon mehrfach erwähnten Methode setzte ich 2-Methyl-4-chinolon (26) mit den Hydrochloriden sekundärer Amine um.



26



27

Das NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes 27b läßt die vier aromatischen Protonen des Benzolringes zwischen 8,3 und 7,5 ppm, eine Methylengruppe bei 4,50 ppm und sechs N-Methylprotonen bei 3,00 ppm erkennen. Das Signal des Protons in 3-Stellung des 2-Methyl-4-chinolons bei 5,97 ppm (in DMSO-d6) fehlt, dagegen bleibt das Signal bei 2,82 ppm entsprechend der Methylgruppe in 2-Stellung unverändert. Damit ist die Substitution in 3-Stellung zur Mannich-Base bewiesen.

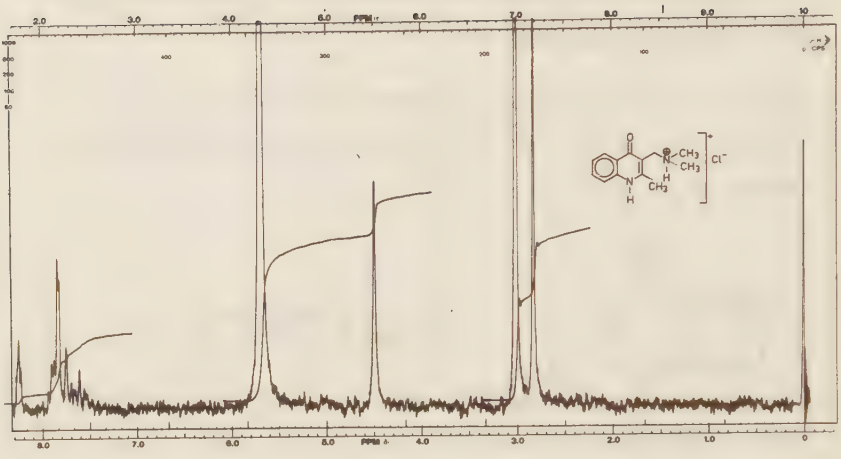


Abb.21: NMR-Spektrum von 27b (in D_2O)

Im IR-Spektrum erscheint die geforderte tertiäre Ammonium-bande bei 2710 - 2400 cm^{-1}. Die Carbonylbande der δ -Pyridone und δ -Chinolone liegt bei kleinerer Wellenzahl als die der δ -Chromone, nämlich bei 1630 cm^{-1}.

Erwartungsgemäß unterscheidet sich hier das UV-Spektrum nicht von dem des 2-Methyl-4-chinolons.

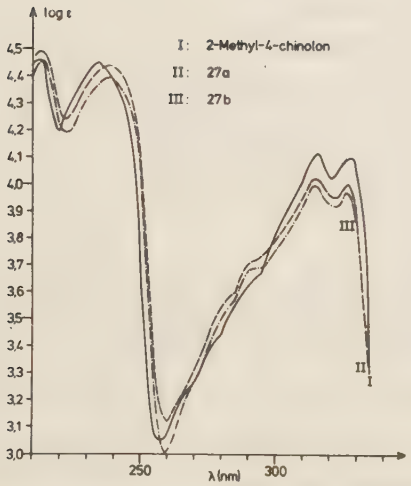


Abb.22: UV-Spektren von 2-Methyl-4-chinolon, 27a und 27b (in Äthanol)

Piperidinhydrochlorid reagiert mit Verbindung 26 wie Dimethylaminhydrochlorid. Das Massenspektrum von 27b ergibt als Peak höchster Masse M^+ = 216, der durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus 252 entstanden ist und stützt damit die Formulierung einer einfachen Mannich-Base (27a, 27b).

5. Umsetzungen von 2- und 3-substituierten Chromonen mit Aldehyden und sekundären Aminen

Aus den bisher durchgeführten Versuchen läßt sich erkennen, daß in 2- und 3-Stellung unsubstituierte Chromone ohne Schwierigkeiten in Äthanol zu Mannich-Basen umgesetzt werden können. 2-Methylchromon und 2-Methylthiochromon jedoch ergeben nicht wie erwartet die Mannich-Base, sondern eine Verbindung anderer Struktur, wobei die 2-Methylgruppe an der Reaktion beteiligt ist.

Ich versuchte nun festzustellen, wie sich 3-Methylchromon[31] verhält und fand, daß weder beim Erhitzen in Alkohol noch in Benzol/Nitrobenzol eine Umsetzung stattfindet.

Als nächstes Chromonderivat setzte ich 2,3-Dimethylchromon[32] als C-H-acide Verbindung in die Reaktion ein und konnte wiederum kein Reaktionsprodukt isolieren.

Setzt man 2,3-Dimethylchromon jedoch mit aromatischen Aldehyden um, so verhält sich die Verbindung wie 2-Methylchromon, indem die 2-Methylgruppe zu einem Styrylderivat reagiert. Hieraus läßt sich schließen, daß für die Umsetzung eine Methylgruppe in 2-Stellung vorhanden sein muß, jedoch die 3-Stellung nicht besetzt sein darf.

Nach dieser Feststellung setzte ich 2-Methyl-3-cyanochromon[33] ein und gewann, wie erwartet, das Ausgangsprodukt zurück.

---

31) A. Schönberg und A. Sina, J. chem. Soc. (London) 1950, 3344

32) E. Petschek und H. Simonis, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2014 (1913)

33) H. Haverland, Dissertation Berlin 1967

Interessant war jetzt die Frage, wie sich eine Substitution in der 2-Methylgruppe bei Abwesenheit eines Substituenten in 3-Stellung bemerkbar machen würde. Ich stellte 2-Chlormethylchromon[34] und 2-Äthylchromon[35] her und setzte sie mit Formaldehyd und sekundären Aminen um, konnte jedoch auch hier kein Umsetzungsprodukt isolieren.
Als weitere Variationsmöglichkeit der Ausgangssubstanzen bot sich der Einsatz anderer Aldehyde an. Ich führte die Umsetzung mit Acetaldehyd und Benzaldehyd durch, blieb aber auch hier ohne Erfolg.
Bei Verwendung von primären Aminen entstanden mindestens vier Reaktionsprodukte, wie sich dünnschichtchromatographisch nachweisen ließ.

6. Hydrierungen

Wie ich fand, ließen sich die Substanzen CDCl und CPCl, die aus 2-Methylchromon, Paraformaldehyd und den Hydrochloriden sekundärer Amine entstanden waren, katalytisch hydrieren. Ich arbeitete vorerst mit den Chromonderivaten, weil die Spektren der Furochromonderivate durch die Anwesenheit des Furanringes und der Methoxylgruppen unnötig kompliziert werden, ohne daß sich der Reaktionsablauf prinzipiell ändert.

Zunächst hydrierte ich in Eisessig mit Platin auf Kohle als Katalysator und erhielt wasserlösliche Substanzen mit

---

34) H.A. Offe, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1837 (1938)
35) I.M. Heilbronn, B.H. Hey und A. Lowe, J. chem. Soc. (London) 1934, 1311; R. Mozingo und H. Adkins, J. Amer. chem. Soc. 60, 669 (1938)

Schmelzpunkten, die um einige Grade höher lagen als die der unhydrierten Verbindungen. Die Substanzen enthielten Chlor und Stickstoff; der salzartige Charakter war erhalten geblieben*).

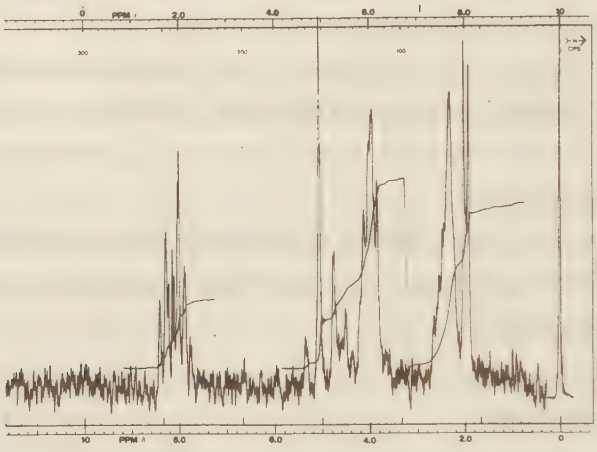


Abb.23: NMR-Spektrum von $CPClH_2$ (in D_2O und 2 Tropfen CF_3COOH)

Im Gegensatz zu CPCl (vgl. Abb.8) weist die hydrierte Verbindung $CPClH_2$ nun wieder eine Methylgruppe bei 1,96 ppm auf, die als Dublett aufgespalten ist und eine Kopplungskonstante von 6 Hz hat. Die beiden breiten Signale, die im Spektrum von CPCl (Abb.8) bei 6,5 und 5,9 ppm erscheinen und je einem Proton entsprechen, fehlen hier. Auch im Bereich zwischen 4,8 und 4,1 ppm ist hier eine Veränderung des Spektrums eingetreten. Die Integralauswertung ergibt

*) Bezeichnung der hydrierten Produkte: $CDClH_2$ und $CPClH_2$

5 Protonen. Der Aromatenbereich und die Signale für die Piperidinprotonen sind unverändert geblieben. $CPClH_2$ liefert die entsprechenden Aussagen.

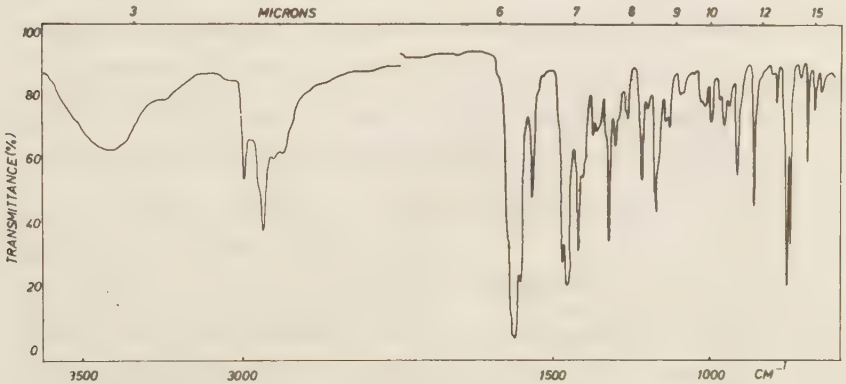


Abb.24: IR-Spektrum von $CPClH_2$ (in KBr)

Die IR-Spektren der hydrierten Substanzen weisen nur geringe Veränderungen auf. Die Carbonylbande bei 1630 cm^{-1} ist erhalten geblieben.

Im UV-Spektrum der Verbindung $CPClH_2$ finde ich nun wieder den Kurvenverlauf des 2-Methylchromons mit Absorptionsmaxima bei 226 und 298 nm (siehe Abb.25).

Das 2-Methylchromon weist Maxima bei 223 und 295 nm auf.

Das Massenspektrum der Verbindung $CPClH_2$ zeigt als Peak höchster Masse M^+ = 283 (vgl. Abb.30), der durch Abspaltung von Chlorwasserstoff entstanden ist. Folglich besitzt die Verbindung ein Molekulargewicht von 319. Würde man die einfache Mannich-Base nach 16 formulieren, so ergäbe sich ein Molekulargewicht von 293.

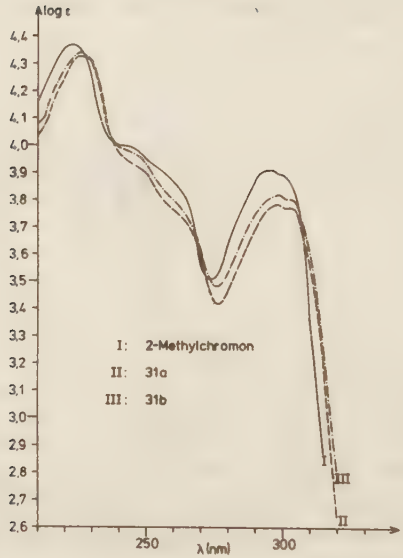


Abb.25: UV-Spektren von 2-Methylchromon, $CDClH_2$ und $CPClH_2$ (in Äthanol)

Das Massenspektrem der Verbindung $CDClH_2$ weist als Peak höchster Masse M^+ = 243 (s. Abb.31) auf. Auch hier tritt zwischen dem im Spektrum gefundenen Molekulargewicht und dem für die einfache Mannich-Base nach 16 errechneten Molekulargewicht eine Differenz von 26 Masseneinheiten auf.

Zu den gleichen Ergebnissen kam ich, wenn ich die katalytische Hydrierung mit Palladium auf Kohle in Eisessig durchführte oder aber mit Platin bzw. Palladium auf Kohle arbeitete und Äthanol als Lösungsmittel wählte.

Nach meinen bisherigen Erfahrungen sollte ich mit dem Umsetzungsprodukt des Khellins, dem KPCl, zu ähnlichen Ergebnissen kommen. Ich hydrierte mit Palladium auf Kohle in Eisessig und erhielt aus dem gelben KPCl eine fast farblose Substanz*). Bei diesen Reaktionen wurden 2 Äquivalente Wasserstoff verbraucht. Das Verschwinden der gelben Farbe spricht dafür, daß eine Doppelbindung hydriert wurde. Das Produkt erwies sich als chromatographisch einheitlich und enthielt Chlor und Stickstoff.

Im Massenspektrum zeigt der Peak höchster Masse die Massenzahl 383, der durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus $KPClH_2$ entstanden war. Folglich beträgt das Molekulargewicht 419 (s. Abb.34).

Das Kernresonanzspektrum von $KPClH_2$ liefert analoge Aussagen wie das des Chromonderivats $CPClH_2$

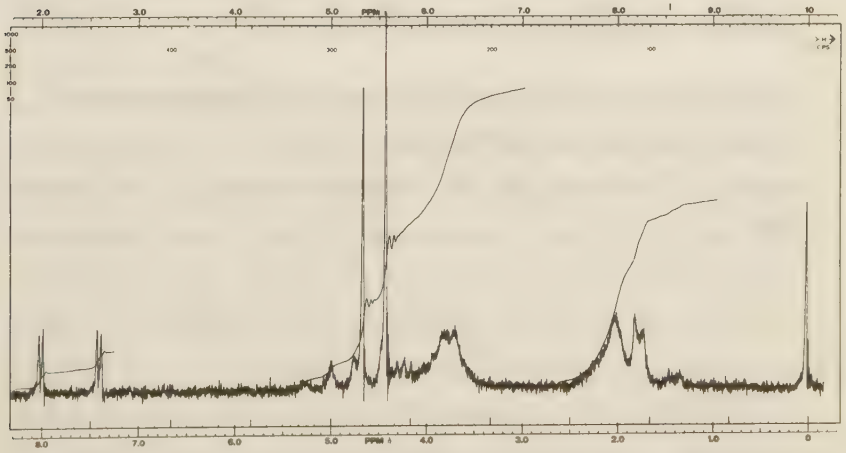


Abb.26: Kernresonanzspektrum von $KPClH_2$ (in CF_3COOH)

*) Abgekürzt $KPClH_2$

Auch hier sind die beiden breiten Signale bei 7,0 und 6,4 ppm verschwunden und bei 1,76 erscheint ein Peak für drei Protonen, der wieder einer Methylgruppe entspricht. Die Breite des Signals ist auf virtuelle Kopplung zurückzuführen. Die Veränderungen im Bereich zwischen 5,0 und 3,8 ppm sind schlecht erkennbar, da sie durch die Methoxylgruppen und einen Teil der Piperidinprotonen überlagert werden. Die Integralauswertung ergibt wieder 5 Protonen.

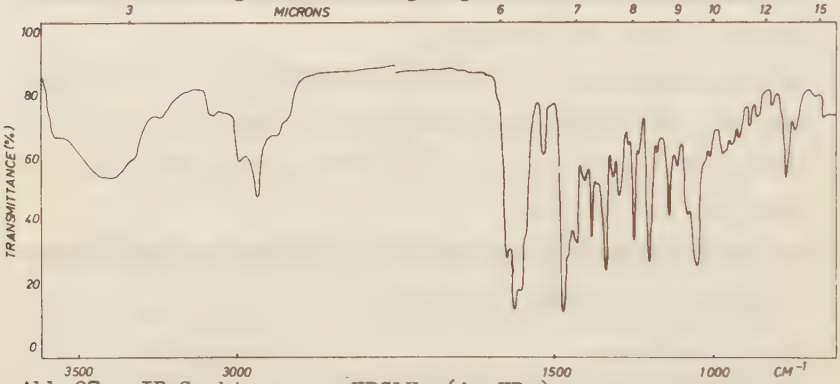


Abb.27: IR-Spektrum von $KPClH_2$ (in KBr)

Das IR-Spektrum läßt wieder nur geringe Veränderungen erkennen. Die Carbonylschwingung bei 1625 cm^{-1} ist noch vorhanden und beweist, daß der Chromonring erhalten geblieben ist.

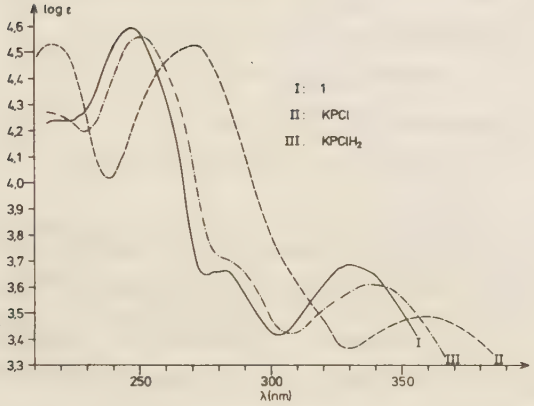


Abb.28: UV-Spektrum von Khellin und $KPClH_2$ (in Äthanol)

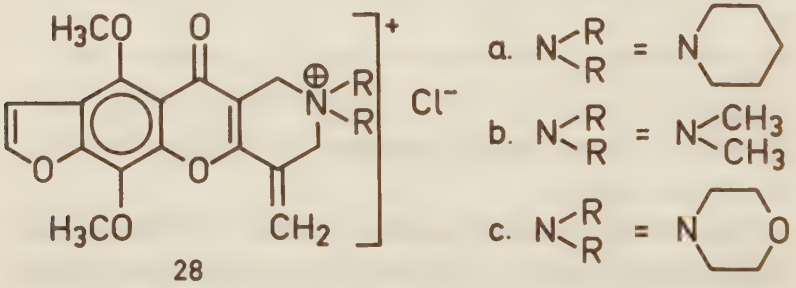
Das UV-Spektrum ist mit dem des Khellins identisch, was darauf schließen läßt, daß die Doppelbindung hydriert wurde, die die bathochrome Verschiebung des Maximums von 331 auf 359 nm bedingte.

Um meine Ergebnisse zu überprüfen, stellte ich noch weitere Umsetzungsprodukte des Khellins mit Dimethylaminhydrochlorid und Morpholinhydrochlorid als Aminkomponente dar. Die Reaktionsbedingungen ließ ich unverändert. Ich erhielt wie schon beim KPCl gelbe, wasserlösliche Verbindungen und positive Reaktionen auf Chlor und Stickstoff. Die Reaktionsprodukte erhärteten die Aussagen, die schon beim KPCl erhalten wurden. Die Ergebnisse der Hydrierung entsprechen denen des $KPClH_2$. Nach den bisher erhaltenen Aussagen läßt sich die Formulie-

rung einer Mannich-Base nach 16 ausschließen und aufgrund von UV-, IR-, NMR- und Massenspektren eine neue Strukturformel für KPCl aufstellen, weil dem NMR-Spektrum nach

1. die 3-Stellung besetzt ist
2. die 2-Methylgruppe fehlt
3. 2 geminale Protonen und
4. 2 etwa gleichwertige Methylengruppen vorhanden sind,

im IR-Spektrum die tertiäre Ammoniumbande der Mannich-Base fehlt, im UV-Spektrum die Absorptionsbande von 331 nm des Khellins weiter zum Sichtbaren verschoben ist (zusätzliche Doppelbindung) und der Abbau im Massenspektrum der folgenden Formel entspricht.

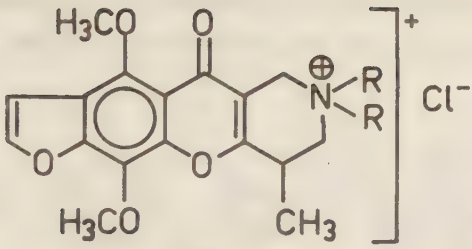


28

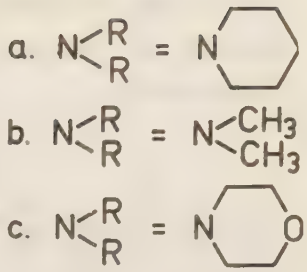
Damit erhält man für das hydrierte Derivat die Formel 29a, weil im NMR-Spektrum

1. ein Signal für eine Methylgruppe erscheint
2. die Signale für die zwei geminalen Protonen fehlen,

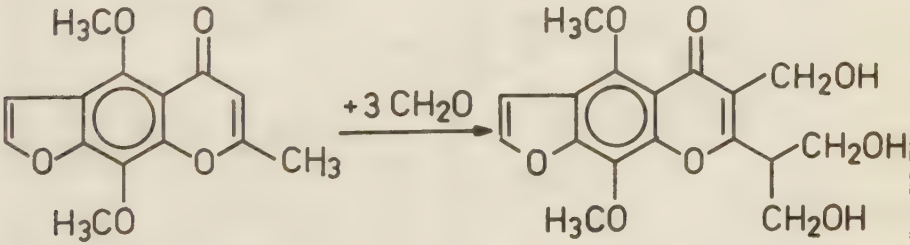
im UV-Spektrum nun wieder der Kurvenverlauf des Khellins erhalten wird.

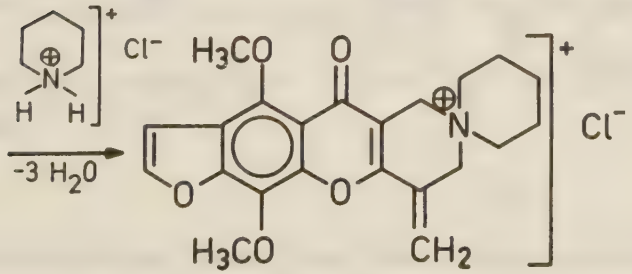


29

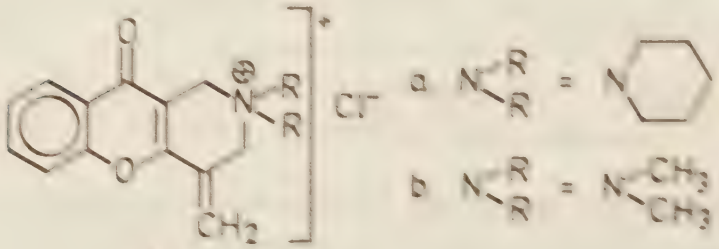


Die Umsetzung von Khellin, Paraformaldehyd und Piperidinhydrochlorid muß folglich unter wiederholter Formaldehydaddition, Wasserabspaltung und Ringschluß über das Amin erfolgt sein.

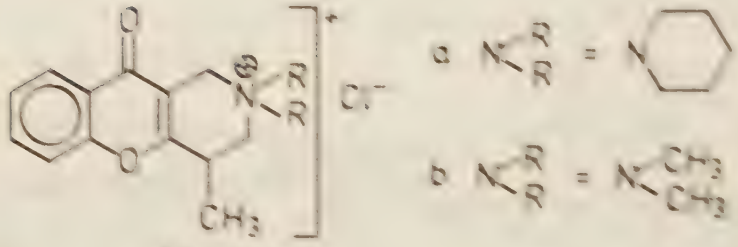




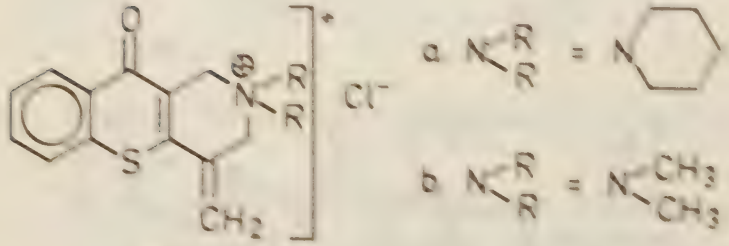
Eine analoge Strukturformel läßt sich auch für die Umsetzungsprodukte des 3-Methylchromons und des 3-Methylthiochromons formulieren.



30



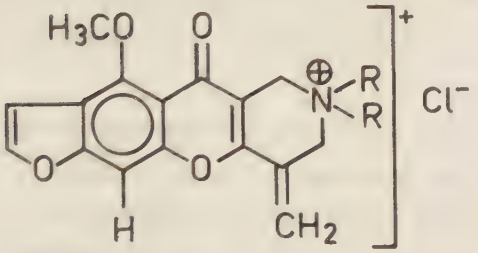
31



32

Ein weiteres Furochromon, das Visnagin, welches sich vom Khellin nur durch Fehlen der 5-Methoxygruppe unterscheidet, läßt sich ebenfalls nach dem beim Khellin beschriebenen Verfahren

zu einer Spiroverbindung umsetzen.



33

a. $N\begin{matrix}R\\R\end{matrix}$ = N

b. $N\begin{matrix}R\\R\end{matrix}$ = $N\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$

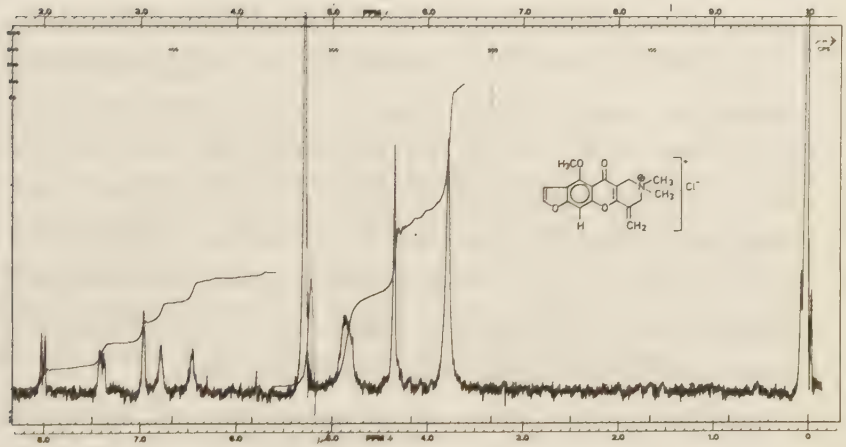


Abb.29: NMR-Spektrum von 33b (D_2O und 1 Tropfen CF_3COOD)

7. Massenspektren

Ich untersuchte nun die Massenspektren der hydrierten und unhydrierten Chromon- und Furochromonderivate, 31a, 30a, 31b, 30b, 29a, 28a, 29b und 28b.

Prinzipiell ist bei quartären Ammoniumsalzhalogeniden im Massenspektrometer Spaltung der N-Alkylgruppe unter Bildung eines tertiären Amins und des Alkylhalogenids möglich. Es kann aber auch ein thermischer Hoffmann-Abbau unter Bildung eines ungesättigten Amins und des Halogenwasserstoffs stattfinden[36]. Bei den unhydrierten Dimethylaminderivaten ist unter diesen Gesichtspunkten ein Hoffmann-Abbau unmöglich, da ein ß-H-Atom fehlt. Die Abspaltung von CH_3Cl ist dadurch begünstigt. Nach der Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung stehen jedoch bei 29b und 31b beide Möglichkeiten offen. Bei den Piperidinderivaten 28a und 30a ist prinzipiell eine Ringöffnung unter Bildung eines N-Chlorpentans denkbar. Der Hoffmann-Abbau sollte jedoch begünstigt sein, da durch den Piperidinring ein ß-H-Atom vorhanden ist und so die Ausbildung eines ungesättigten Amins ermöglicht wird.

Ich analysierte nun zuerst die Massenspektren der hydrierten Verbindungen 31a und 31b sowie der unhydrierten Produkte 30a und 30b.

1H,3H-2-Aza-4-methylxanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid (31a) hat ein Molekulargewicht von 319. Als Peak höchster

---

36) M. Hesse, W. Vetter und H. Schmid, Helv. chim. Acta 48, 674 (1965)

Masse wird M^+ = 283 registriert, entstanden durch Abspaltung von Chlorwasserstoff.

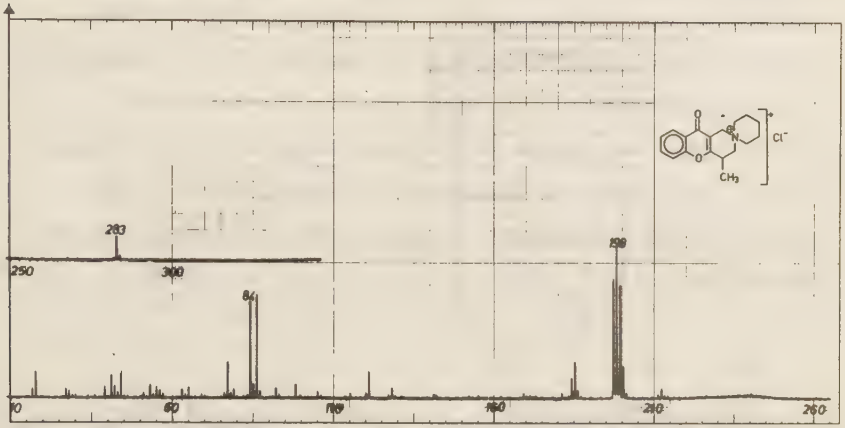


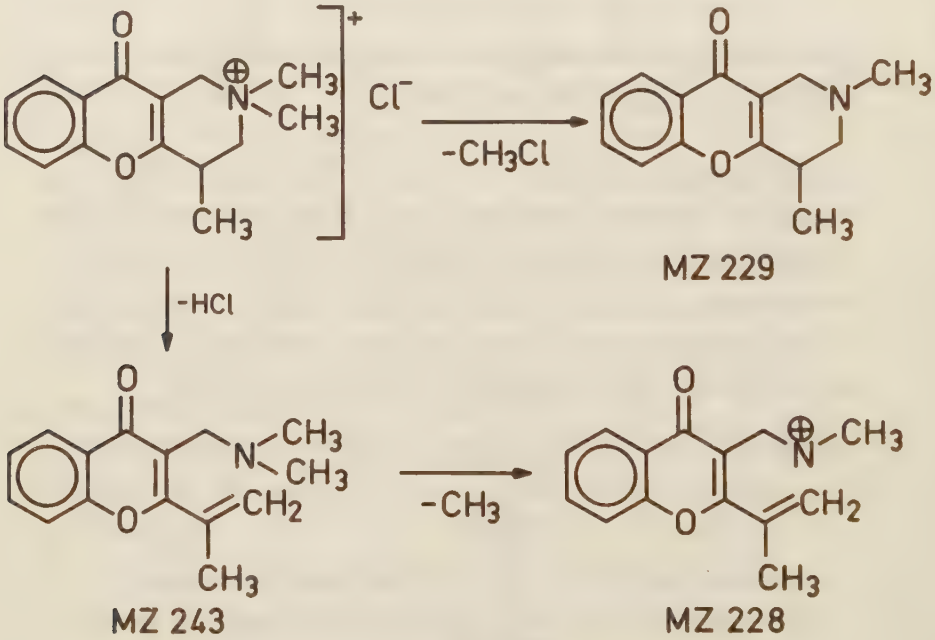
Abb.30: Massenspektrum von 31a

Weiterhin läßt sich ein Schlüsselbruchstück mit dem Peak m/e = 198 erkennen. Dieser muß durch Abspaltung von Piperidin entstanden sein, denn die Hochauflösung ergibt für 198 die Summenformel $C_{13}H_{10}O_2$ = 198,066 (ber. 198,068); somit ist in diesem Bruchstück kein Stickstoff mehr enthalten[37]. Das Ion mit der Masse 84 m/e entspricht dem Piperidinkation.

MZ 84

37) G. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen S.38, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/ Bergstr. 1966

Beim Abbau quartärer Ammoniumbasen soll häufig neben der Regeneration der tertiären Base durch Abspaltung von Alkylhalogenid ein Hoffmann-Abbau[38] erfolgen. Dies ist auch offensichtlich bei Verbindung 31b der Fall. Die Substanz mit dem Molekulargewicht 279 zeigt ein Ion mit der Masse M = 229 m/e, entstanden durch Abspaltung von CH_3Cl. Daneben treten zwei Peaks der Massenzahl 243 und 228 auf. Diese sollten durch Hoffmann-Abbau und weitere Abspaltung von CH_3 entstanden sein.



38) G. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen S.308, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966

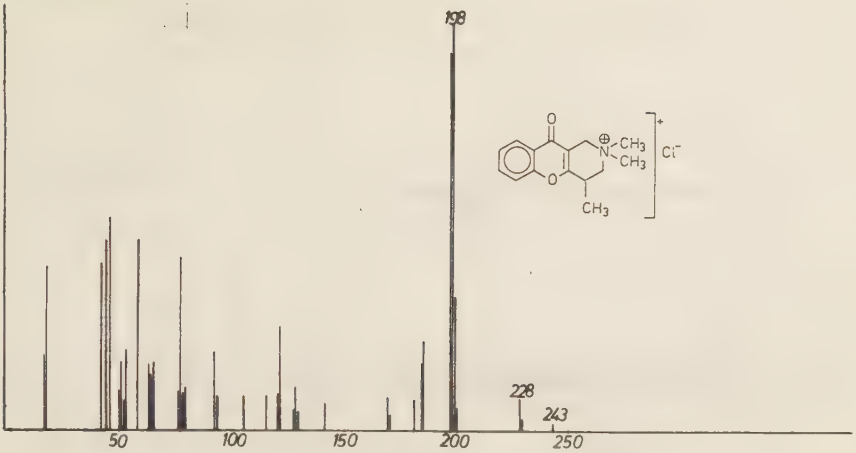


Abb.31: Massenspektrum von 31b

Ich versuchte den Hoffmann-Abbau auch auf chemischem Wege durchzuführen, hatte jedoch keinen Erfolg (siehe experimenteller Teil).

Auch bei Verbindung 31b tritt als stickstoffreies Schlüsselbruchstück wieder ein Ion 198 m/e auf. Damit wird deutlich, daß sowohl die Piperidin- als auch die Dimethylaminderivate über das gemeinsame Fragment 198 abgebaut werden.

Die Verbindung 30a zeigt als Peak höchster Masse ebenso wie seine hydrierte Verbindung 31a M^+ = 283. Der Peak 269 läßt sich durch eine Umlagerungsreaktion und Abspaltung eines Methylradikals[39] aus dem Piperidinring deuten. Auch hier kann als Schlüsselbruchstück 198 registriert werden.

---

39) Der Abbau des Piperidins in dieser Art ist bereits beschrieben: A.M. Duffield, H. Budzikiewicz, D.H. Williams und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 87, 810 (1965); G. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen S. 117, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966

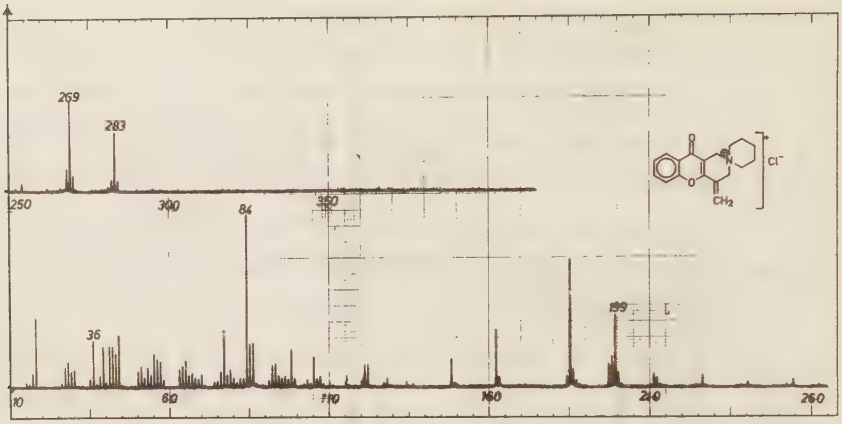


Abb.32: Massenspektrum von 30a

Der Peak 84 läßt sich wieder durch Abspaltung eines Piperidinkations deuten. Der Peak 283 ist um zwei Masseneinheiten höher als errechnet. Man würde durch Chlorwasserstoffabspaltung aus dem Molekül 281 erwarten. Es ist anzunehmen, daß die Verbindung 30a im Massenspektrometer hydriert wurde[40]. Diese Annahme wird auch durch die leichte Hydrierbarkeit mit Hilfe von Platin- bzw. Palladium-Kohle Katalysatoren bestätigt, die schon bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten erfolgt. 1H,3H-2-Aza-4-methylenxanthon-dimethylammoniumchlorid (30b) weist als Peak höchster Masse M^+ = 227 auf, der aus dem Molekül durch Abspaltung von CH_3Cl entstanden ist. Eine weitere Bestätigung dafür ist das Auftreten eines

---

40) Solche Hydrierungen im Massenspektrometer sind bereits bei Chinonen beschrieben: G. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen S. 270, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966

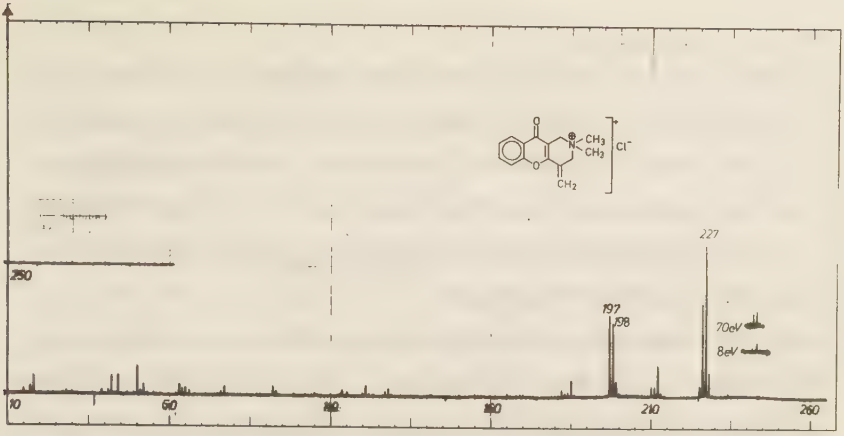


Abb.33: Massenspektrum von 30b

Ions mit der Massenzahl 50 (CH_3Cl). Als wichtiges Schlüsselbruckstück wird auch hier wie schon bei 31a, 31b und 30a das Ion mit der Masse 198 m/e registriert. Es ist durch Abspaltung von CH_2=NH aus 227 zu erklären, denn das Bruchstück mit der Massenzahl 198 enthält wiederum keinen Stickstoff mehr, wie durch Hochauflösung nachgewiesen wurde.
Geht man jetzt von den Chromonderivaten zu den Furochromonderivaten über, so erhält man die analogen Aussagen.

Abb.34: Massenspektrum von 29a

1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7)xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid (29a) weist als Peak höchster Masse M^+ = 383 auf. Dieser ist durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Gesamtmolekül zu erklären. Als weiteres Schlüsselbruchstück erhält man 298, entstanden durch Verlust von Piperidin.

Weitere Abspaltung einer Methylgruppe erklärt den Peak 283. Der Peak 84 läßt sich wieder durch ein Piperidinkation deuten. Wie das NMR-Spektrum zeigt, enthält Verbindung 28a 24 Protonen. Daraus ergibt sich eine Bruttoformel $C_{22}H_{24}NO_5Cl$ mit einem Molekulargewicht von 417. Im Massenspektrum würde man nun durch Chlorwasserstoffabspaltung einen Peak bei MZ = 381 erwarten. Man erhält jedoch 383. Die Hochauflösung des Peaks 383 ergab ein genaues Molekulargewicht von 383,175, das einer Summenformel von $C_{22}H_{25}NO_5$ entspricht (ber. 383,173). Die Hochauflösung beweist also, daß die Differenz zwischen 381 und 383 zwei Wasserstoffatomen entspricht.

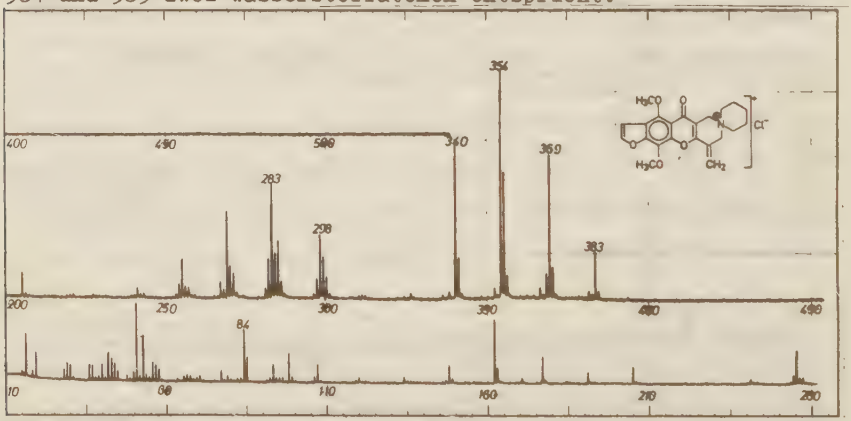
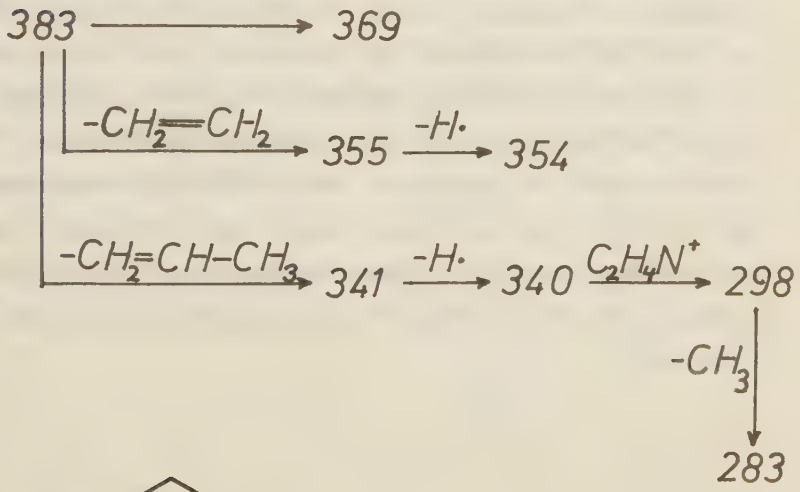
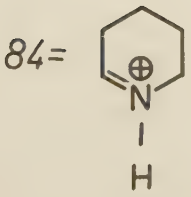


Abb.35: Massenspektrum von 28a

Es ist daher anzunehmen, daß 28a ebenso wie 30a im Massenspektrometer hydriert wurde. Beim Vorliegen einer echten Mannich-Base hätten im Spektrum von 28a Bruchstücke der Khellinfragmentierung gefunden werden müssen (vgl. Abb.16). Dies ist jedoch nicht der Fall. Weiterhin fällt auf, daß der Abbau von 28a und 29a wie bei den Chromonderivaten über ein gemeinsames Schlüsselbruchstück verläuft, dessen Massenzahl hier 298 beträgt. Es muß aus der hydrierten Form durch Abspaltung von Piperidin entstanden sein. Demnach ist auch der weitere Abbau identisch (Peak 283,84). Die Fragmente zwischen 383 und 298 sind durch stufenweisen Abbau des Piperidinmoleküls zu erklären[39]:





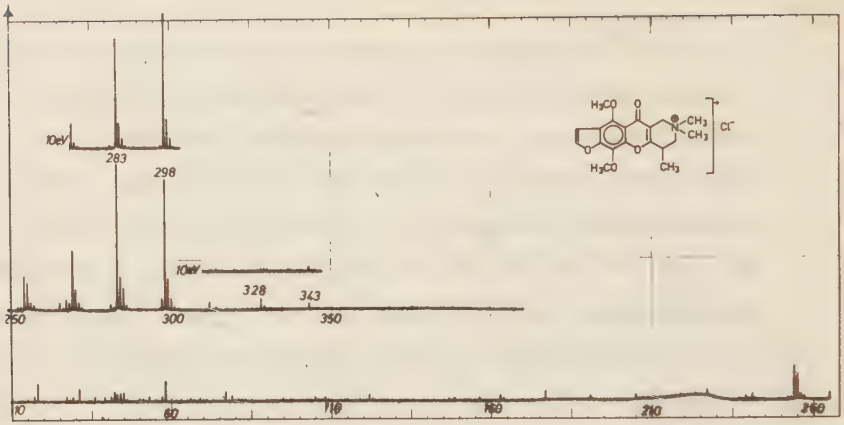


Abb. 36: Massenspektrum von 29b

Ein Peak höchster Masse ist bei M^+= 343 vorhanden. Dieses Ion ist durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Gesamtmolekül entstanden. Weitere Abspaltung von CH_3 erklärt den Peak 328. Ein Peak bei 329, entstanden durch Abspaltung von CH_3Cl, hat nur geringe Intensität. Wahrscheinlich finden wie bei Verbindung 31b beide Arten des Abbaus nebeneinander statt. Ein intensiver Peak bei 298 läßt sich durch Austritt eines Aminbruchstücks deuten, denn 298 enthält keinen Stickstoff mehr. Eine genaue Formulierung ist ohne Deuterierung nicht möglich. Weitere Abspaltung von CH_3 aus 298 ergibt 283.

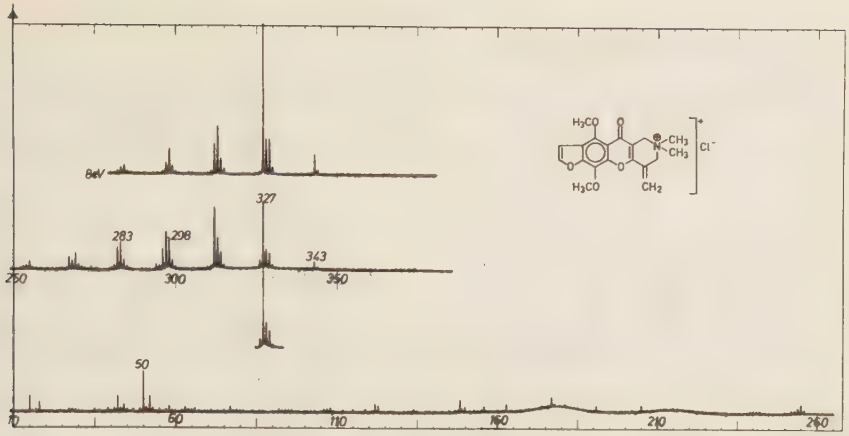
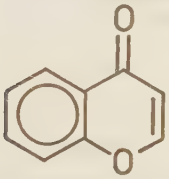
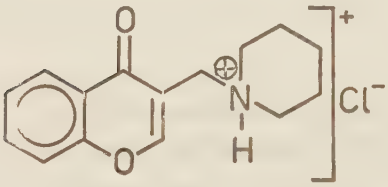
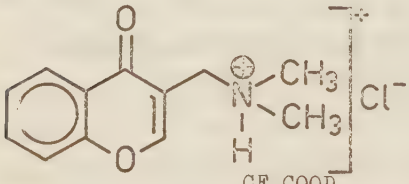
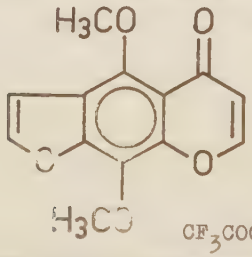
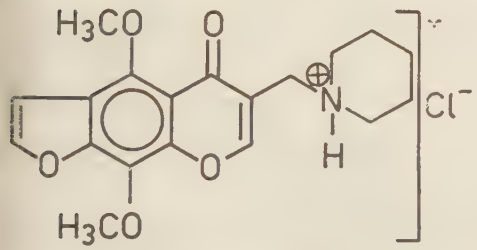
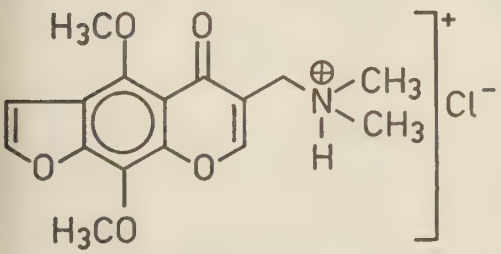
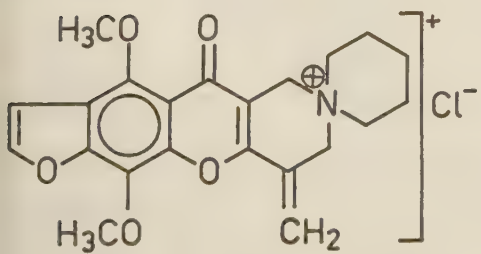


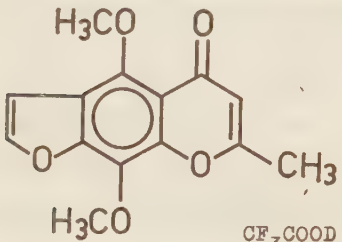
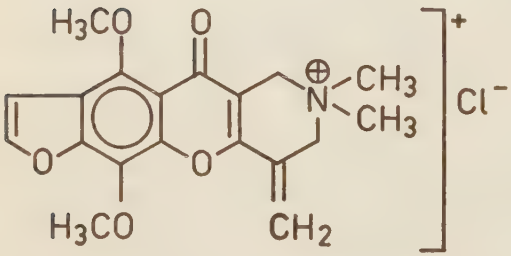
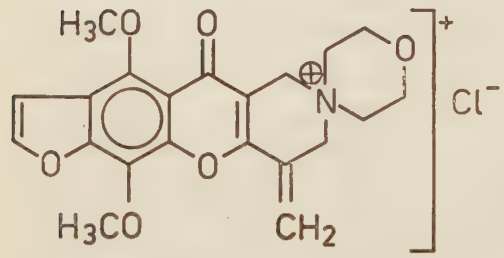
Abb.37: Massenspektrum von 28b

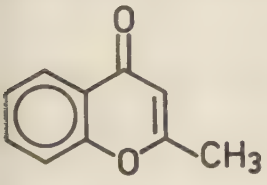
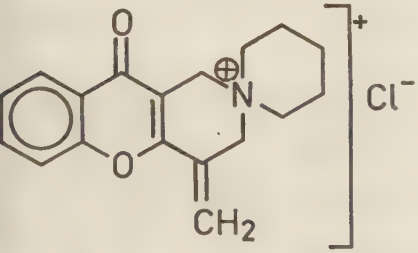
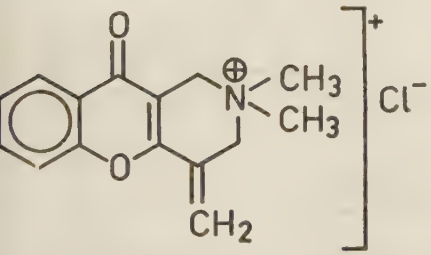
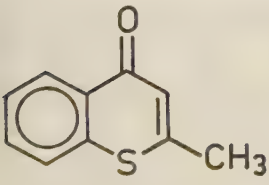
Die Hauptabbaureaktion erfolgt durch Abspaltung von CH_3Cl aus dem Gesamtmolekül und erklärt die Peaks 327 und 50. Der Peak geringer Intensität bei 343 könnte durch Hydrierung der Verbindung im Massenspektrometer und Hoffmann-Abbau(-HCl) erklärt werden. Die Abspaltung eines stickstoffhaltigen Bruchstücks ergibt 298 und weiterer Verlust eines Wasserstoffatoms 297.

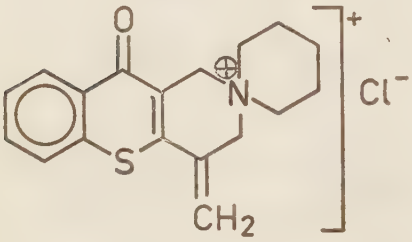
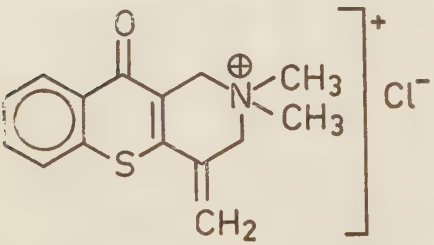
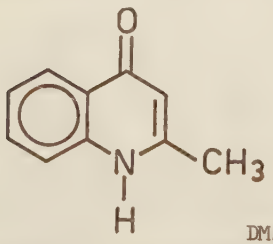
8. Kernresonanzspektren

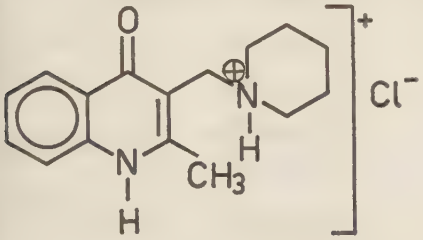
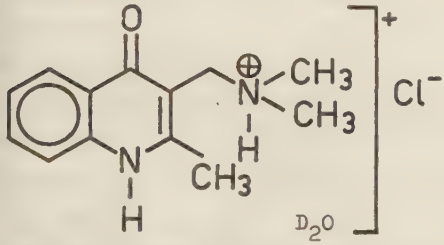
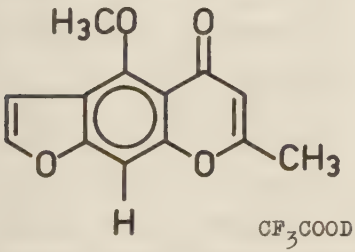
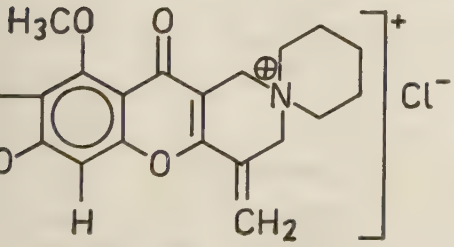
Verbindung	Signal	Lage (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
 $CDCl_3$	d	7,67(J=6)	1	H an C_2
	d	6,16(J=6)	1	H an C_3
	dd	8,01(J=8; J=1,5)	1	H an C_5
	m	7,7-7,0	3	H an C_{6-8}
 CF_3COOD	s	8,00	1	H an C_2
	dd	7,60(J=8; J=1,5)	1	H an C_5
	m	7,45-6,85	3	H an C_{6-8}
		3,76	2	CH_2 an C_3
	m	3,2-2,2	4	H an $C_{2'}$/C
	m	1,7-0,9	6	H an $C_{3'-5}$
 CF_3COOD	s	8,63	1	H an C_2
	dd	8,25(J=8; J=1,5)	1	H an C_5
	m	8,0-7,6	3	H an C_{6-8}
	s	4,46	2	CH_2 an C_3
	s	3,16	6	CH_3 an N
 CF_3COOD	d	8,90(J=5)	1	H an C_2
	d	7,24(J=5)	1	H an C_3
	s	4,70	3	OCH_3 an C_5
	s	4,41	3	OCH_3 an C_8
	d	8,03(J=2,5)	1	H an $C_{5'}$
	d	7,43(J=2,5)	1	H an $C_{4'}$

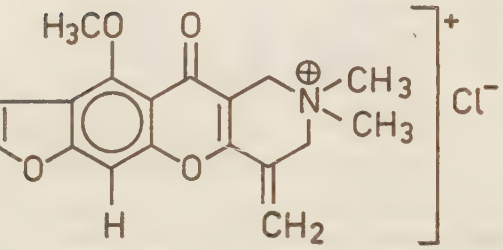
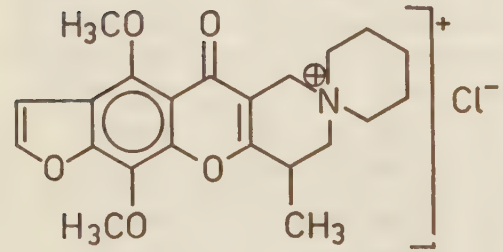
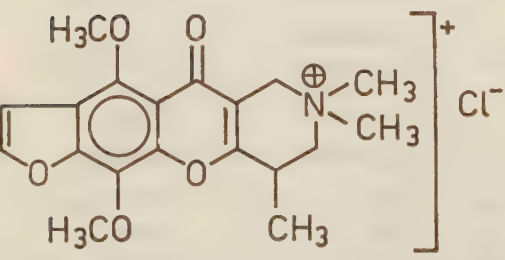
Verbindung	Signal	Lage (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
	s	8,77	1	H an C_2
		4,4	2	CH_2 an C_3
	s	4,50	3	OCH_3 an C_5
	s	4,40	3	OCH_3 an C_8
	d	7,90(J=2)	1	H an $C_{5''}$
	d	7,33(J=2)	1	H an $C_{4''}$
	m	4,0-2,7	4	H an $C_{2'}/C_{6'}$
CF_3COOD	m	2,1-1,7	6	H an $C_{3'-5'}$
	s	8,14	1	H an C_2
		3,78	2	CH_2 an C_3
	s	3,86	3	OCH_3 an C_5
	s	3,73	3	OCH_3 an C_8
	d	7,25(J=2)	1	H an $C_{5'}$
	d	6,70(J=2)	1	H an $C_{4'}$
	s	2,53	6	CH_3 an N
CF_3COOD	s	2,46		
	d	7,90(J=2)	1	H an $C_{5''}$
	d	7,30(J=2)	1	H an $C_{4''}$
	s	7,05breit	1	CH_2 an C_4
	s	6,43breit	1	
	s	4,90	2	H an C_1
	s	4,70	2	H an C_3
	s	4,60	3	OCH_3 an C_8
	s	4,40	3	OCH_3 an C_5
	m	3,8-3,5	4	H an $C_{2'}/C_{6'}$
CF_3COOD	m	2,2-1,8	6	H an $C_{3'-5'}$

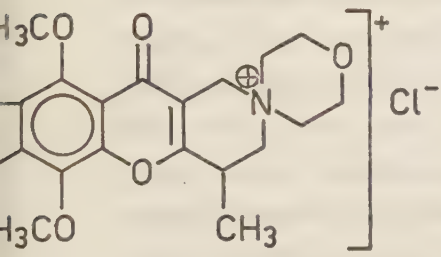
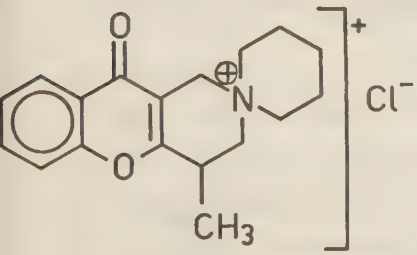
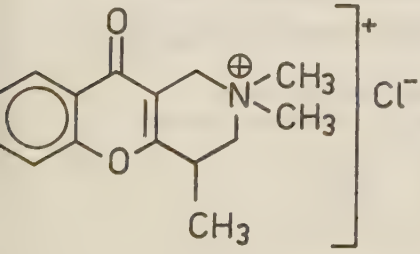
Verbindung	Signal	Lage (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
 CF_3COOD	s	2,91	3	CH_3 an C
	s	7,05	1	H an C_3
	s	4,65	3	OCH_3 an
	s	4,40	3	OCH_3 an
	d	7,95(J=2)	1	H an $C_{5'}$
	d	7,35(J=2)	1	H an $C_{4'}$
 CF_3COOD	d	8,03(J=2)	1	H an $C_{5'}$
	d	7,45(J=2)	1	H an $C_{4'}$
	s	7,2breit	1	CH_2 an C
	s	6,5breit	1	
		5,03	2	H an C_1
		4,76	2	H an C_3
	s	4,68	3	OCH_3 an
	s	4,51	3	OCH_3 an
	s	3,59	6	CH_3 an N
 D_2O + 2 Tropfen CF_3COOD	d	8,10(J=2)	1	H an $C_{5''}$
	d	7,43(J=2)	1	H an $C_{4''}$
		6,85breit	1	CH_2 an C
		6,52breit	1	
		5,2-5,0 (breit)	4	H an C_1 H an C_2
	s	4,31	3	OCH_3 an
	s	4,25	3	OCH_3 an
	m	4,2	4	H an $C_{2'}$
	m	4,7-4,5	4	H an $C_{3'}$

Verbindung	Signal	Lage (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
 $CDCl_3$	s	6,14	1	H an C_3
	s	2,38	3	CH_3 an C_2
	dd	8,13(J=8; J=1,5)	1	H an C_5
	m	7,6-7,2	3	H an C_{6-8}
 CF_3COOD	dd	7,93(J=8; J=1)	1	H an C_8
	m	7,7-7,3	3	H an C_{5-7}
	s	6,51	1	CH_2 an C_4
	s	5,88	1	
	s	4,50	2	H an C_1
	s	4,27	2	H an C_3
	m	3,5-3,2	4	H an $C_{2'}/C_{6'}$
	m	2,0-1,5	6	H an $C_{3'-5'}$
 CF_3COOD	dd	8,26(J=8; J=1,5)	1	H an C_8
	m	8,0-7,6	3	H an C_{5-7}
	s	6,86	1	CH_2 an C_4
	s	6,20	1	
	s	4,83	2	H an C_1
	s	4,58	2	H an C_3
	s	3,46	6	CH_3 an N
 CF_3COOD	s	2,28	3	CH_3 an C_2
	s	7,15	1	H an C_3
	dd	8,15(J=8; J=2)	1	H an C_5
	m	7,95-7,8	3	H an C_{6-8}

Verbindung	Signal	Lage (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
	dd	7,85(J=8; J=2)	1	H an C_8
	m	7,6-7,2	3	H an C_{5-7}
		4,36	4	H an C_1 H an C_3
		6,15breit	1	CH_2 an C_4
		5,95breit	1	
	m	3,6-3,2	4	H an $C_{2'}/C_{6'}$
D_2O + 2 Trofpen CF_3COOD	m	2,1-1,6	6	H an $C_{3'-5'}$
	dd	8,06(J=8; J=2)	1	H an C_8
	m	7,9-7,65	3	H an C_{5-7}
		4,9-4,6	4	H an C_1 H an C_3
		6,6breit	1	CH_2 an C_4
		6,4breit	1	
D_2O + 2 Tropfen CF_3COOD	s	3,74	6	CH_3 an N
	s	2,38	3	CH_3 an C_2
	s	5,97	1	H an C_3
	dd	8,1(J=8; J=1,5)	1	H an C_5
	m	7,7-7,1	3	H an C_{6-8}
		11,6breit	1	H an N
$DMSOd_6$				

Verbindung	Signal	Lage (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
	s	2,55	3	CH_3 an C_2
	s	4,21	2	CH_2 an C_3
	dd	7,86(J=8; J=1,5)	1	H an C_5
	m	7,7-7,2	3	H an C_{6-8}
	m	3,65-2,9	4	H an $C_{2'}/C_{6'}$
D_2O + 1 Tropfen CF_3COOD	m	2,2-1,6	6	H an $C_{3'-5'}$
	s	2,82	3	CH_3 an C_2
	s	4,50	2	CH_2 an C_3
	dd	8,33(J=8; J=1,5)	1	H an C_5
	m	7,9-7,5	3	H an C_{6-8}
D_2O	s	3,00	6	CH_3 an N
	s	2,91	3	CH_3 an C_2
	s	7,05	1	H an C_3
	s	4,75	3	OCH_3 an C_5
	d	7,80(J=2)	1	H an C_8
	d	7,95(J=2)	1	H an $C_{5'}$
CF_3COOD	m	7,45-7,35	1	H an $C_{4'}$
	d	7,99(J=2)	1	H an $C_{5''}$
	m	7,43-7,33	1	H an $C_{4''}$
		6,7 breit	1	CH_2 an C_4
		4,46breit	1	
		4,9 breit	2	H an C_1
		4,77breit	2	H an C_3
	s	4,33	3	OCH_3 an C_8
	s	6,90	1	H an C_5
	m	4,1-3,8	4	H an $C_{2'}/C_{6'}$
D_2O + 2 Tropfen CF_3COOD	m	2,6-2,2	6	H an $C_{3'-5'}$

Verbindung	Signal	Lage (ppm)	Protonenzahl	Zuordnun
	d	8,00(J=2)	1	H an C_5'
	m	7,45-7,35	1	H an C_4'
		6,78breit	1	CH_2 an C
		6,45breit	1	
		4,95-4,7 breit	4	H an C_1 H an C_3
	s	4,35	3	OCH_3 an
	s	6,97	1	H an C_5
D_2O + 2 Tropfen CF_3COOD	s	3,78	6	CH_3 an N
	d	8,00(J=2)	1	H an C_5'
	d	7,40(J=2)	1	H an C_4'
	s	4,66	3	OCH_3 an
	s	4,43	3	OCH_3 an
		5,0breit	2	H an C_1
		4,9-4,8 breit	2	H an C_3
		4,3-4,1	1	H an C_4
	d	1,76(J=6)	3	CH_3 an C
	m	3,9-3,6	4	H an C_2'
CF_3COOD	m	2,3-1,9	6	H an C_3'
	d	8,05(J=2)	1	H an C_5'
	d	7,46(J=2)	1	H an C_4'
	s	4,70	3	OCH_3 an
	s	4,46	3	OCH_3 an
		4,96breit	2	H an C_1
		4,04breit	2	H an C_3
		4,2-3,9 breit	1	H an C_4
CF_3COOD		1,80	3	CH_3 an C
	s	3.70-3,53	6	CH_3 an N

Verbindung	Signal	Lage (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
	d	8,10(J=2)	1	H an $C_{5''}$
	d	7,43(J=2)	1	H an $C_{4''}$
	s	4,35	3	OCH_3 an C_8
	s	4,27	3	OCH_3 an C_5
	m	4,9-4,0	13	H an C_1
		nicht		H an C_3
		aufge-		H an C_4
		löst		H an $C_{2'}/C_{6'}$
				H an $C_{3'}/C_{5'}$
D_2O + 2 Tropfen CF_3COOD	d	1,96(J=6)	3	CH_3 an C_4
		4,7breit	2	H an C_1
		4,1breit	2	H an C_3
	d	1,96(J=6)	3	CH_3 an C_4
		4,5	1	H an C_4
	dd	8,36(J=8; J=1,5)	1	H an C_8
	m	8,2-7,7	3	H an C_{5-7}
	m	2,05-1,9	4	H an $C_{2'}/C_{6'}$
D_2O	m	2,7-2,1	6	H an $C_{3'-5'}$
	dd	7,36(J=8; J=1,5)	1	H an C_8
	m	7,3-6,9	3	H an C_{5-7}
		4,15-4,0 breit	2	H an C_1
		3,3-3,2 breit	2	H an C_3
		3,75-3,5 breit	1	H an C_4
	d	1,68(J=6)	3	CH_3 an C_4
D_2O	s	3,13u.2,9	6	CH_3 an N

s = Singulett dd = Doppeldublett
d = Dublett m = Multiplett

Die Formeln der hydrierten Verbindungen 29a und 29b und 31a und 31b können durch kernresonanzspektroskopische Entkopplungsexperimente weiter gestützt werden, wie am Beispiel von 31b gezeigt werden soll. Das Spektrum dieser Verbindung zeigt für die C-CH_3-Gruppe ein Dublett. Wenn die CH_3-Gruppe aus einer endständigen Vinylgruppe entstanden ist, muß als Nachbar ein tertiäres CH vorhanden sein. Einstrahlung eines zweiten HF-Feldes in den Bereich derartiger Protonen sollte Entkopplung der CH_3-Gruppe bewirken. Diese Vermutung erwies sich als richtig, denn ich erhielt durch die Einstrahlung bei 2,76-2,75 ppm für die CH_3-Gruppe ein Singulett.

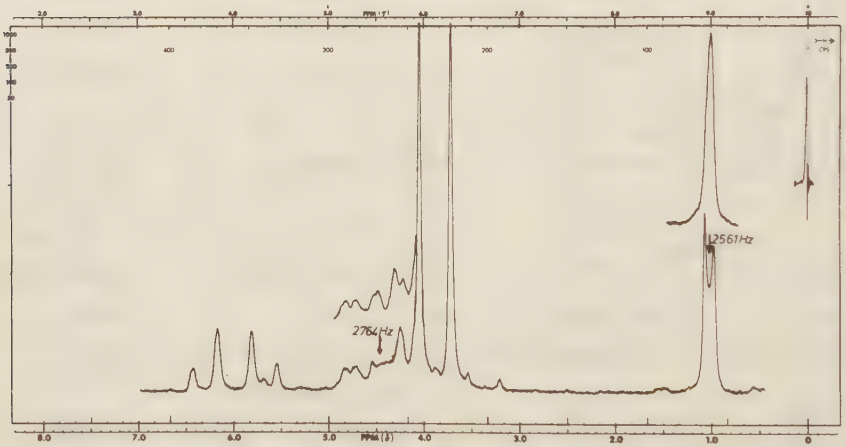
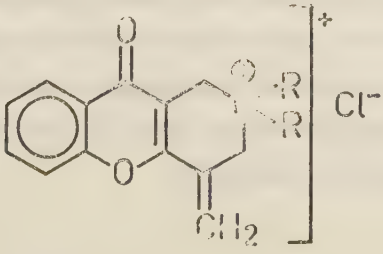


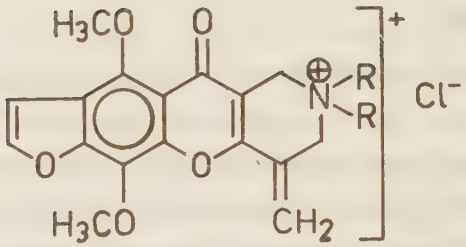
Abb.38: Kernresonanzspektrometrisches Entkopplungsexperiment an der Verbindung 31b (offset 100 Hz)

9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Strukturaufklärung der Reaktionsprodukte aus Chromonen und Furochromonen sowie Formaldehyd und sekundären Aminen berichtet. Es konnte nachgewiesen werden, daß sich beim Einsatz von 2-Methylchromon bzw. 2-Methylfurochromon Azaxanthone bzw. Azafuroxanthone bilden; bei der Umsetzung mit Piperidin entstehen sogenannte Spiro-azonia-verbindungen. Somit stimmt die Struktur der in der Literatur angegebenen Formulierung für das Umsetzungsprodukt des Khellins nicht.

Die Strukturaufklärung erfolgte einerseits durch UV-, IR-, NMR- und Massenspektroskopie und andererseits durch Darstellung von Vergleichssubstanzen und der Untersuchung ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften. Dazu wurden Mannich-Basen aus in 2- und 3-Stellung unsubstituierten Chromonen und Furochromonen synthetisiert. Es konnte gezeigt werden, daß hier die Bildung einfacher Mannich-Basen, also von 3-Aminomethylchromonen stattgefunden hat. Aus 2-Methylchromon und 2-Methylfurochromon dagegen entstehen unter abgewandelten Reaktionsbedingungen zwar wasserlösliche Verbindungen, die jedoch keine einfachen Mannich-Basen sind und in folgender Weise formuliert werden müssen:





Weiterhin wurden Schwefel- und Stickstoffanaloge des 2-Methylchromons nach Mannich umgesetzt und entweder Aza-xanthone oder einfache Mannich-Basen erhalten. Auf diese Weise wurden dargestellt und in ihrer Struktur aufgeklärt:

1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7) xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2',3',6,7) xanthon-dimethylammoniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7) xanthon-2-spiro-1'-morpholiniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylenxanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylenxanthon-dimethylammoniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylenthioxanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylenthioxanthon-dimethylammoniumchlorid

3-Piperidinomethyl-2-methyl-4-chinolon-hydrochlorid

3-Dimethylaminomethyl-2-methyl-4-chinolon-hydrochlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylen-8-methoxy-furo(2",3",6,7)xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylen-8-methoxy-furo(2',3',6,7)
xanthon-dimethylammoniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7)
xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2',3',6,7)
xanthon-dimethylammoniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7)
xanthon-2-spiro-1'-morpholiniumchlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylxanthon-2-spiro-1'-piperidinium-
chlorid

1H,3H-2-Aza-4-methylxanthon-dimethylammoniumchlorid

P r a k t i s c h e r
T e i l

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils

	Seite
Allgemeine Angaben	85
Darstellung von Ausgangsverbindungen	87
3-Piperidinomethylchromon-hydrochlorid	88
3-Dimethylaminomethylchromon-hydrochlorid	89
3-Piperidinomethylnorkhellin-hydrochlorid	89
3-Dimethylaminomethylnorkhellin-hydrochlorid	90
1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7) xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid	91
1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2',3',6,7) xanthon-dimethylammoniumchlorid	93
1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7) xanthon-2-spiro-1'-morpholiniumchlorid	94
1H,3H-2-Aza-4-methylenxanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid	95
1H,3H-2-Aza-4-methylenxanthon-dimethylammoniumchlorid	96
1H,3H-2-Aza-4-methylenthioxanthon-2-spiro-1'-piperidinium-chlorid	97
1H,3H-2-Aza-4-methylenthioxanthon-dimethylammoniumchlorid	98
3-Piperidinomethyl-2-methyl-4-chinolon-hydrochlorid	99
3-Dimethylaminomethyl-2-methyl-4-chinolon-hydrochlorid	100
1H,3H-2-Aza-4-methylen-8-methoxy-furo(2",3",6,7) xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid	101
1H,3H-2-Aza-4-methylen-8-methoxy-furo(2',3',6,7) xanthon-dimethylammoniumchlorid	102
1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7) xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid	103

Seite

1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2',3',6,7) xanthon-dimethylammoniumchlorid 104

1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7) xanthon-2-spiro-1'-morpholiniumchlorid 105

1H,3H-2-Aza-4-methylxanthon-2-spiro-1'-piperidinium-chlorid 106

1H,3H-2-Aza-4-methylxanthon-dimethylammoniumchlorid 107

Allgemeine Angaben:

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktsapparat nach Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert.

UV-Spektren: Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit dem Zeiss-Photometer M 4 Q II in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel. Quarzküvetten von 1 mm Schichtdicke.

IR-Spektren: Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Spektralphotometer 237 bzw. 221 aufgenommen. Alle IR-Spektren wurden in KBr gemessen.

NMR-Spektren: Die NMR-Spektren wurden mit dem A60A*) bzw. HR 100**) der Fa. Varian aufgenommen, wobei das jeweils angegebene Lösungsmittel verwendet wurde und Tetramethylsilan als innerer Standard, bei Spektren in D_2O als äußerer Standard diente.

Massenspektren:***) Die Massenspektren wurden mit einem Varian M 66 Gerät ermittelt. Die Substanz wurde in einer TO4-Ionenquelle verdampft; die Ionisations-

---

*) Herrn Dr. K. Rehse, Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin, danke ich für die Mithilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.
Der Analytischen Abteilung danke ich für die Aufnahme der IR- und NMR-Spektren und der Elementaranalysen.

**) Die Protonenentkopplung der NMR-Spektren verdanke ich Herrn Dr. Ch. Arndt im Org.Chem.Inst. der TU Berlin.

***) Herrn Dr. Förster im Org.Chem.Inst. der FU Berlin danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

spannung betrug 70 eV. Die Hochauflösung*) wurde mit dem MS 9 der Fa. AEI durchgeführt.

Molekulargewichte wurden - wenn nicht massenspektroskopisch - mit einem Mechrolab-Vapor-Pressure-Osmometer 301 A in den angegebenen Lösungsmitteln bestimmt.

Dünnschichtchromatogramm: Kieselgel GF 254 der Fa. E. Merck als Sorbens (Entwicklung in dem angegebenen Fließmittel).

---

*) Für die hochaufgelösten Massenspektren danke ich Herrn H. Bethke im Org.Chem.Inst. der TU Berlin

Darstellung von Ausgangsverbindungen:

Chromon (12) wurde nach der von A. Schönberg und A. Sina[41] angegebenen Methode dargestellt. Die Zyklisierung des 2-Hydroxy-ω-formyl-acetophenons erfolgte durch Kochen in Toluol am Wasserabscheider unter Zugabe einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure.

2-Methylchromon nach[42] durch Ringschluß von 2-Acetylacetophenol analog dem Chromon.

Khellinon (6) nach A. Schönberg und A. Sina[5]

Norkhellin (23) nach A. Schönberg und A. Sina[5]

2-Methylthiochromon (25) wurde nach der von F. Bossert[30] beschriebenen Methode dargestellt.

2-Methyl-4-chinolon (26) nach O. Stark[43]

---

41) A. Schönberg und A. Sina, J. Amer. chem. Soc. 72, 3397 (1950)

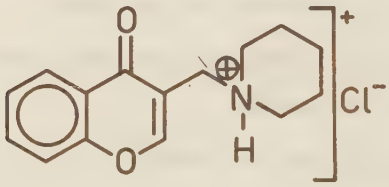
42) G. Wittig, Liebigs Ann. Chem. 446, 169 (1925)

43) O. Stark, Ber. dtsch. Chem. Ges. 40, 3425 (1907)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Mannich-Basen aus Chromon

Äquimolare Mengen Chromon und sekundäres Aminhydrochlorid werden mit einem 2-3-fachen Überschuß Paraformaldehyd und einigen Tropfen Salzsäure in absolutem Äthanol (1500 ml/Mol) 5 Std. am Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fallen weiße Kristalle aus, die nach 12 Std. abgesaugt und aus absolutem Äthanol umkristallisiert werden.

3-Piperidinomethylchromon-hydrochlorid (22a)



Farblose Kristalle Schmp.: 257° (abs. Äthanol)

$C_{15}H_{18}NO_2Cl$ (279,7)

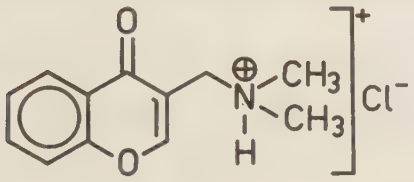
UV_{max} = 223 und 298 nm (Äthanol)

Ber.:	C	64,39	H	6,47	N	5,01	Cl 12,67
Gef.:	C	64,32	H	6,15	N	5,03	Cl 12,92

Die Umsetzung von 12 mit Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid erfolgt nach der oben angegebenen allgemeinen Vorschrift.

Ausbeute: 30 % d.Th.

3-Dimethylaminomethylchromon-hydrochlorid (22b)



Farblose Kristalle Schmp.: 239-41° (abs. Äthanol)

$C_{12}H_{14}NO_2Cl$ (239,7)

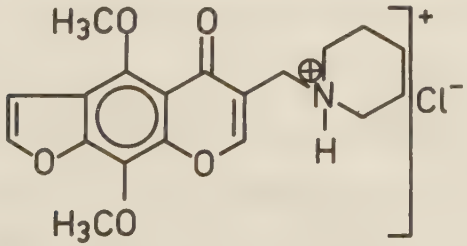
UV_{max} = 222 und 298 nm (Äthanol)

Ber.:	C	60,13	H	5,88	N	5,84	Cl 14,79
Gef.:	C	60,38	H	5,85	N	5,94	Cl 15,14

Aus 12 hergestellt.

Ausbeute: 30 % d.Th.

3-Piperidinomethylnorkhellin-hydrochlorid (24a)



Farblose, feine Kristalle Schmp.: 210-11° (n-Butanol)

$C_{19}H_{22}NO_5Cl$ (379,8)

UV_{max} = 253 und 338 nm (Äthanol)

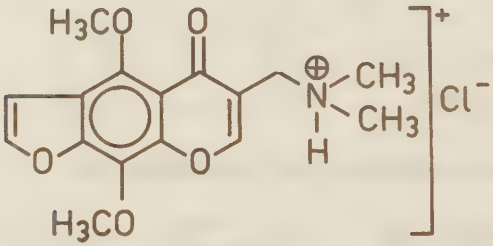
Ber.:	C	60,07	H	5,84	N	3,68	Cl 9,33
Gef.:	C	60,45	H	5,88	N	3,63	Cl 9,05

Molekulargewicht: 371 (Chloroform)

Äquimolare Mengen Norkhellin und Piperidinhydrochlorid werden mit einem zweifachen Überschuß an Paraformaldehyd in absolutem Äthanol (1500 ml pro Mol) 5 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Einengen läßt man über Nacht im Kühlschrank auskristallisieren. Nach dem Absaugen löst man in Wasser und filtriert vom unumgesetzten Norkhellin ab. Die Lösung wird i.Vak. zur Trockne eingeengt und aus n-Butanol umkristallisiert.

Ausbeute: 32 % d.Th.

3-Dimethylaminomethylnorkhellin-hydrochlorid (24b)



Farblose, feine Kristalle Schmp.: 203-4° (n-Butanol)

$C_{16}H_{18}NO_5Cl$ (339,7)

UV_{max} = 253 und 337 nm (Äthanol)

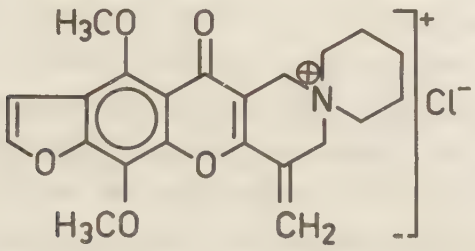
Ber.:	C	56,55	H	5,34	N	4,13	Cl 10,43
Gef.:	C	56,21	H	5,24	N	4,12	Cl 10,52

Molekulargewicht: 339 (Chloroform)

Die Darstellung erfolgte wie bei Verbindung 24a beschrieben.

Ausbeute: 35 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7)
xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid (28a)



Gelbe Kristalle Schmp.: 265° (abs.Äthanol)

$C_{22}H_{24}NO_5Cl$ (417,8)

UV_{max} = 217, 272 und 359 nm (Äthanol)

Ber.:	C	63,23	H	5,79	N	3,35	Cl 8,48
Gef.:	C	62,52	H	5,77	N	3,25	Cl 8,51

a) 0,1 Mol Khellin, 0,1 Mol Piperidinhydrochlorid und 0,1 Mol Paraformaldehyd werden in einem Lösungsmittelgemisch aus 50 ml Benzol und 37 ml Nitrobenzol suspendiert und am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach 2, 4 und 6 Std. werden jeweils weitere 0,1 Mol Paraformaldehyd hinzugesetzt. Nach 8 Std. wird der entstandene gelbe, kristalline Niederschlag heiß abgesaugt, mit wenig Benzol nachgewaschen und über Nacht getrocknet. Das Rohprodukt wird mit wenig heißem Benzol ausgekocht, abgesaugt, mit wenig heißem Benzol nachgewaschen und getrocknet. Das von Khellinresten befreite Reaktionsprodukt wird aus absolutem Äthanol umkristallisiert.

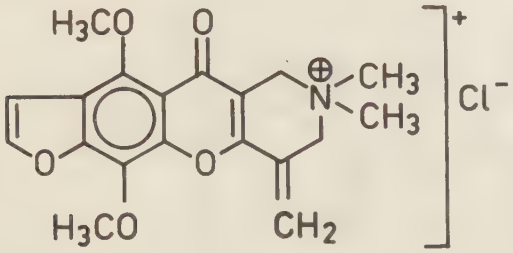
Die Methode kann durch Zugabe von 0,01 Mol Piperidin bzw. 0,01 Mol äthanolischer Salzsäure modifiziert werden.

Ausbeute: 45 % d.Th.

b) Nach [24] wird die Methode folgendermaßen variiert: 0,1 Mol Khellin, 0,1 Mol Piperidin und 0,2 Mol Paraformaldehyd werden in 100 ml Eisessig 2 Std. unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt, der Rückstand in wenig Äthanol gelöst und in geringem Überschuß gesättigte alkoholische Salzsäure hinzugegeben. Bis zur beginnenden Trübung wird Methyläthylketon zugesetzt. Nach dem Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank und Absaugen wird aus absolutem Äthanol umkristallisiert (Schmp. 264-5°). Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Methode a) hergestellten Produkt ergab keine Depression. Die Substanzen waren auch nach Spektren und Elementaranalysen identisch.
Ausbeute: 15 % d.Th.

c) Als dritte Methode zur Darstellung von 28a wird wie oben [24] verfahren, indem man 0,1 Mol Khellin, 0,1 Mol Piperidinhydrochlorid und 0,1 Mol Paraformaldehyd in 150 ml Dioxan 3 Std. unter Rückfluß erhitzt.
Schmp. 260° (abs. Äthanol)
Ausbeute: 25 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2',3',6,7) xanthon-dimethylammoniumchlorid (28b)



Gelbe Kristalle Schmp.: 243° (abs. Äthanol)

$C_{19}H_{20}NO_5Cl$ (377,8)

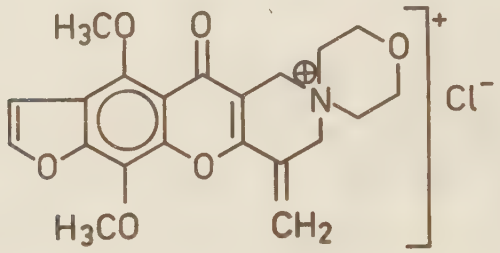
UV_{max} = 217, 272 und 355 nm (Äthanol)

Ber.:	C	60,40	H	5,33	N	3,70	Cl 9,38
Gef.:	C	59,91	H	5,38	N	3,69	Cl 9,38

Khellin wird nach der bei Substanz 28a zuerst beschriebenen Methode mit Dimethylaminhydrochlorid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird aus abs. Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 42 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylen-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7) xanthon-2-spiro-1'-morpholiniumchlorid (28c)



Gelbe Kristalle Schmp.: 252-3° (abs. Äthanol)

$C_{21}H_{22}NO_6Cl$ (419,8)

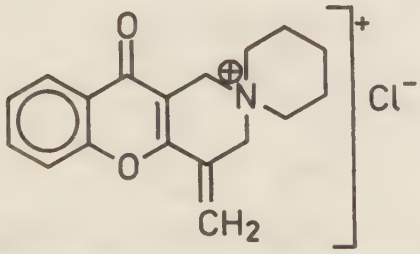
UV_{max} = 218, 270 und 350 nm (Äthanol)

Ber.:	C	60,07	H	5,28	N	3,34	Cl 8,44
Gef.:	C	59,08	H	5,35	N	2,99	Cl 7,97

Äquimolare Mengen Khellin und Morpholinhydrochlorid werden wie bei Verbindung 28a, Methode a) beschrieben umgesetzt.

Ausbeute: 40 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylenxanthon-2-spiro-1'-piperidinium-chlorid (30a)



Farblose Kristalle Schmp.: 273-4° (abs. Äthanol)

$C_{18}H_{20}NO_2Cl$ (317,8)

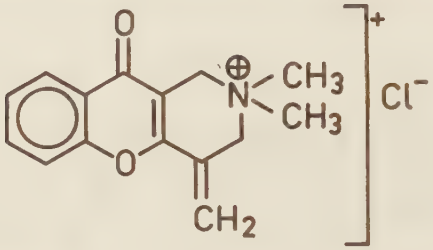
UV_{max} = 255 und 312 nm (Äthanol)

Ber.:	C	68,00	H	6,34	N	4,40	Cl 11,15
Gef.:	C	66,32	H	6,41	N	3,90	Cl 10,02

Es wird wie bei Verbindung 28a, Methode a) verfahren.

Ausbeute: 40 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylenxanthon-dimethylammoniumchlorid (30b)



Farblose Kristalle Schmp.: 252-3° (abs. Äthanol)

$C_{15}H_{16}NO_2Cl$ (277,7)

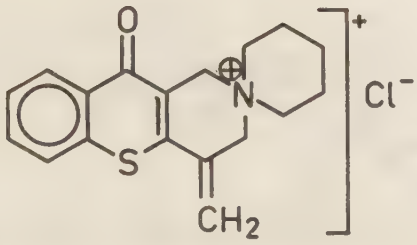
UV_{max} = 255 und 310 nm (Äthanol)

Ber.:	C	64,86	H	5,80	N	5,04	O	11,52	Cl 12,76
Gef.:	C	64,36	H	6,15	N	5,07	O	12,12	Cl 12,63

30b entsteht nach Methode a), die bei Verbindung 28a beschrieben wurde.

Ausbeute: 35 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylenthioxanthon-2-spiro-1'-piperidinium-chlorid (32a)



Gelbe Kristalle Schmp.: 276-7° (abs. Äthanol)

$C_{18}H_{20}NOSCl$ (333,8)

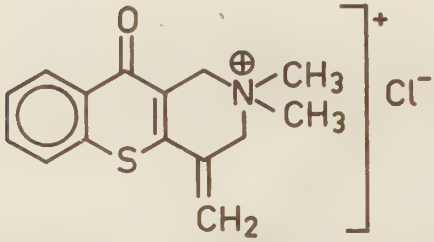
UV_{max} = 223, 275 und 360 nm Äthanol

Ber.:	C	64,75	H	6,03	N	4,19	S	9,60	Cl 10,61
Gef.:	C	64,49	H	6,42	N	3,95	S	8,54	Cl 10,44

Aus 25 wird nach der bei Verbindung 28a beschriebenen Methode a) die Verbindung 32a synthetisiert.

Ausbeute: 38 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylenthioxanthon-dimethylammonium-chlorid (32b)



Gelbe Kristalle Schmp.: 238–40° (abs. Äthanol)

$C_{15}H_{16}NOSCl$ (293,8)

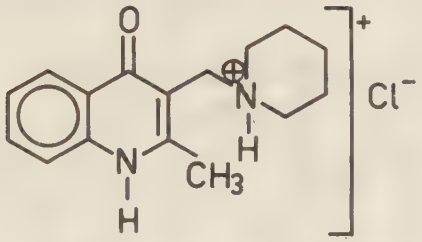
UV_{max} = 222, 274 und 360 nm (Äthanol)

Ber.:	C	61,31	H	5,48	N	4,76	S	10,91	Cl 12,06
Gef.:	C	60,22	H	5,76	N	4,64	S	10,11	Cl 11,70

Die Umsetzung von 25 mit Dimethylaminhydrochlorid erfolgt ebenfalls wie bei Verbindung 28a, Methode a).

Ausbeute: 35 % d.Th.

3-Piperidinomethyl-2-methyl-4-chinolon-hydrochlorid (27a)



Ganz schwach bräunlich gefärbte Kristalle

Schmp.: 241-3° (abs. Äthanol)

$C_{16}H_{21}N_2OCl$ (292,8)

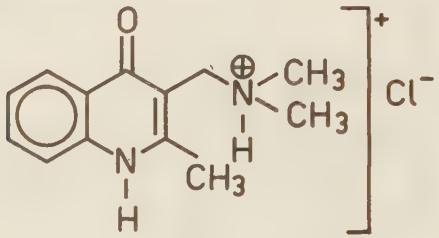
UV_{max} = 215, 239, 315 und 327 nm (Äthanol)

Ber.:	C	65,63	H	7,22	N	9,55	Cl	12,10
Gef.:	C	65,94	H	7,18	N	9,66	Cl	12,17

Die Darstellung erfolgt wie bei Verbindung 28a, Methode a).

Ausbeute: 55 % d.Th.

3-Dimethylaminomethyl-2-methyl-4-chinolon-hydrochlorid (27b)



Fast farblose Kristalle Schmp.: 209-10° (abs. Äthanol)

$C_{13}H_{17}N_2OCl$ (252,7)

UV_{max} = 214, 238, 315 und 327 nm (Äthanol)

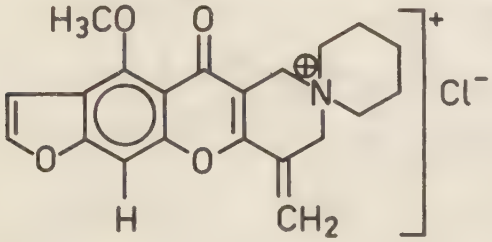
Ber.: C 61,77 H 6,77 N 11,08 Cl 14,02

Gef.: C 60,21 H 6,85 N 10,70 Cl 13,87

Nach Methode a), die bei Verbindung 28a beschrieben worden ist, hergestellt.

Ausbeute: 50 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylen-8-methoxy-furo(2",3",6,7)
xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid (33a)



Gelbe Kristalle Schmp.: 260-2° (abs. Äthanol)

$C_{21}H_{22}NO_4Cl$ (387,8)

UV_{max} = 217, 261 und 345 nm (Äthanol)

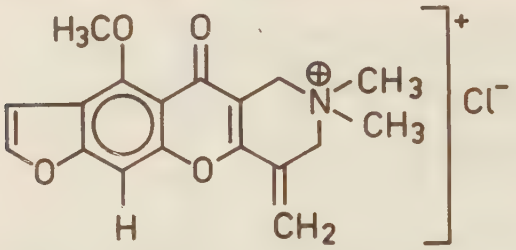
Ber.: C 65,05 H 5,72 N 3,61 Cl 9,14

Gef.: C 63,11 H 6,29 N 3,19 Cl 9,08

In entsprechender Weise wird die Verbindung 33a aus Visnagin nach Methode a), die bei Verbindung 28a beschrieben ist, hergestellt.

Ausbeute: 35 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylen-8-methoxy-furo(2',3',6,7) xanthon-dimethylammoniumchlorid (33b)



Gelbe Kristalle Schmp.: 237-40° (abs. Äthanol)

$C_{18}H_{18}NO_4Cl$ (347,8)

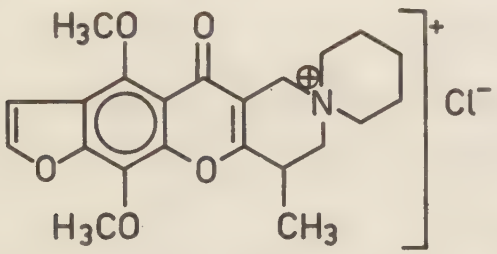
UV_{max} = 218, 261 und 344 nm (Äthanol)

Ber.:	C	62,16	H	5,21	N	4,02	Cl 10,19
Gef.:	C	62,84	H	5,65	N	3,52	Cl 9,60

Die Darstellung von 33b erfolgt nach der bei Verbindung 28a beschriebenen Methode a).

Ausbeute: 33 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7)
xanthon-2-spiro-1'-piperidiniumchlorid (29a)



Farbloses, feinkristallines Pulver — Schmp.: 266-7° (abs. Äthanol)

$C_{22}H_{26}NO_5Cl$ (419,9)

UV_{max} = 250 und 339 nm (Äthanol)

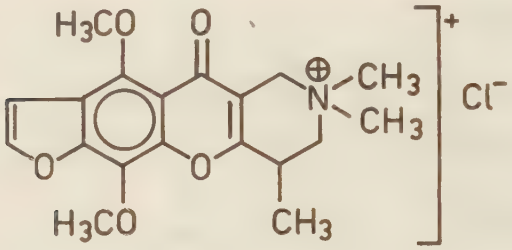
Ber.: C 62,92 H 6,24 N 3,33 Cl 8,44

Gef.: C 62,18 H 6,11 N 3,20 Cl 8,18

0,01 Mol 28a wird in 50 ml Eisessig gelöst und 200 mg Platin auf Kohle als Katalysator hinzugegeben. Nachdem der Wasserstoffverbrauch beendet ist, wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Es bleibt ein Öl zurück, das langsam kristallisiert. Es wird mehrmals aus absolutem Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 70 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2',3',6,7) xanthon-dimethylammoniumchlorid (29b)



Farbloses, feinkristallines Pulver Schmp.: 236° (abs. Äthanol)

$C_{19}H_{22}NO_5Cl$ (379,8)

UV_{max} = 250 und 339 nm (Äthanol)

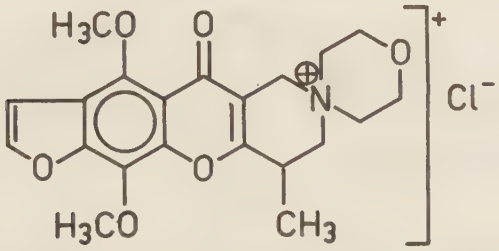
Ber.: C 60,09 H 5,83 N 3,68 Cl 9,33

Gef.: C 59,18 H 5,98 N 3,50 Cl 9,20

Die Darstellung erfolgt nach der bei Verbindung 29a beschriebenen Methode unter Verwendung von Palladium auf Kohle.

Ausbeute: 68 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methyl-5,8-dimethoxy-furo(2",3",6,7)
xanthon-2-spiro-1'-morpholiniumchlorid (29c)



Schwach gelblich gefärbte Kristalle — Schmp.: 243-4° (abs. Äthanol)

$C_{21}H_{24}NO_6Cl$ (421,8)

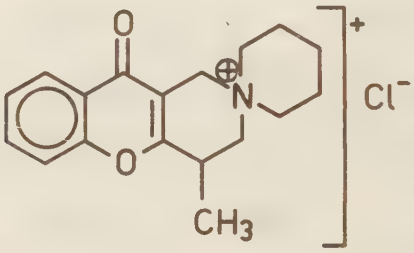
UV_{max} = 250 und 338 nm (Äthanol)

Ber.:	C	59,81	H	5,73	N	3,32	Cl 8,40
Gef.:	C	59,99	H	5,93	N	3,07	Cl 7,96

Darstellung erfolgt nach der bei Verbindung 29a beschriebenen Methode.

Ausbeute: 75 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylxanthon-2-spiro-1'-piperidinium-chlorid (31a)



Farblose Kristalle Schmp.: 282-4° (abs. Äthanol)

$C_{18}H_{22}NO_2Cl$ (319,8)

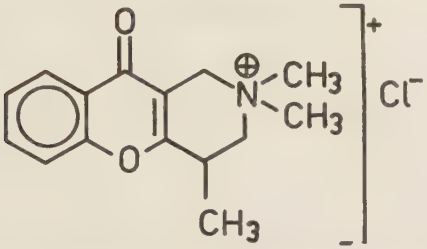
UV_{max} = 226 und 298 nm (Äthanol)

Ber.:	C	67,59	H	6,93	N	4,38	Cl 11,08
Gef.:	C	67,50	H	7,03	N	4,39	Cl 10,77

Die Darstellung erfolgt nach der bei Verbindung 29a beschriebenen Methode.

Ausbeute: 75 % d.Th.

1H,3H-2-Aza-4-methylxanthon-dimethylammoniumchlorid (31b)



Farblose Kristalle Schmp.: 254-5° (abs. Äthanol)

$C_{15}H_{18}NO_2Cl$ (279,7)

UV_{max} = 225 und 298 nm (Äthanol)

Ber.: C 64,39 H 6,48 N 5,00 Cl 12,67

Gef.: C 62,53 H 6,30 N 4,84 Cl 12,07

Die Darstellung erfolgt nach der bei Verbindung 29a beschriebenen Methode.

Ausbeute: 75 % d.Th.

Versuch des Hoffmann-Abbaus von KPCl (28a)

1,0 g KPCl wird mit der doppelten Menge feuchten Silberoxids verrieben und unter Vak. von 3 mm Hg erhitzt. Dabei destilliert ab 100°C kontinuierlich bis 200°C eine gelbliche Flüssigkeit über. Sie ist mit Chloroform mischbar. Die Lösung wurde dünnschichtchromatographisch untersucht, und man sah, daß sie aus mindestens vier Substanzen bestand. Präparative Trennung und Strukturaufklärung gelang jedoch nicht.

Lebenslauf

Am 21. Juni 1941 wurde ich als Tochter des Diplom-Ingenieurs Erich Schmidt und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Seifert, in Berlin geboren.

Vom September 1947 bis März 1953 besuchte ich die Wald-Grundschule in Berlin-Charlottenburg und anschließend die Wald-Oberschule, wo ich im Februar 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Askanier-Apotheke in Berlin-Spandau bestand ich im März 1963 die Pharmazeutische Vorprüfung. In der gleichen Apotheke arbeitete ich noch bis Mai 1964 als Vorexaminierte. An der Technischen Universität Berlin nahm ich im Wintersemester 1964/65 das Studium der Pharmazie auf. Zur Fortsetzung wechselte ich zum Wintersemester 1965/66 zur Freien Universität Berlin über, wo ich mein Studium im Oktober 1967 mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen abschloß.

Nach meiner Kandidatenzeit in der Heinrich-Zille-Apotheke in Berlin-Wedding begann ich im Sommersemester 1968 am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Von meinen akademischen Lehrern möchte ich besonders die Herren Professoren Eiden, Frömming, Hänsel, Loth, Manecke, Schenck und Schmidt erwähnen.